

DER INSULINTEST
INDIKATION – TECHNIK – INTERPRETATION

Eberhard Geier

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Direktor: Professor Dr. G. Heberer)

DER INSULINTEST

INDIKATION - TECHNIK - INTERPRETATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eberhard Geier

aus

Passau

München 1975



Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter	: Priv.Doiz.Dr. G. Feifel
Mitberichterstatter	: Professor Dr. G. Heberer
Dekan	: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung	: 31. Juli 1975

Meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B. METHODIK	
1. Patienten und allgemeine Testbedingungen	3
2. Testablauf	4
3. Meßmethoden	6
4. Pentagastrinteste	7
C. ERGEBNISSE	
1. Magensaft Insulinteste	9
2. Magensaft Pentagastrinteste	33
3. Subjektive Beschwerden der Patienten	39
4. Blutzucker, Wachstumshormon, Cortisol, Gastrin	42
5. Klinische Beobachtung	48
6. Kalium, Elektrokardiogramm, Elektroenzephalogramm	51
D. DISKUSSION	
I. Wie zuverlässig ist der Insulintest?	59
II. Was sagt der Insulintest?	65
III. Wie gefährlich ist der Insulintest?	70
IV. Welche Alternativen gibt es zum Insulintest?	72
V. Wann ist der Insulintest indiziert?	75
VI. Wie ist der Insulintest durchzuführen?	76
VII. Problematik und Fehlerquellen der Aussage dieser Studie	78
E. ZUSAMMENFASSUNG	79
F. LITERATURVERZEICHNIS	80
Lebenslauf	89

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die gutartigen Geschwürrkrankheiten von Magen und Duodenum stellen mit einem Vorkommen bei 8 - 10 % der Gesamtbevölkerung eine häufige Erkrankung dar. An der peptischen Genese von *Ulcus duodeni* und *Ulcus ventriculi* besteht heute kein Zweifel mehr. Schon der Begriff "Geschwürrkrankheit" deutet aber darauf hin, daß es sich nicht nur um eine lokale Gewebeschädigung, sondern die lokale Manifestation einer allgemeinen Störung handelt. Wie die grundlegenden Versuche von HEIDENHAIN und PAVLOV zeigten, kommt dem Nervus vagus eine entscheidende Rolle bei der Stimulierung der Magensaftsekretion zu (46), z.B. in seiner Mediatorfunktion für psychische Belastungen und Konflikte (17). 1943 führte DRAGSTEDT die Durchtrennung des Nervus vagus in die Ulkuschirurgie ein (16). Die inzwischen verfeinerten organerhaltenden Operationsmethoden der Vagotomie (34) beginnen sich heute als eine "kausale" Therapie von chronisch rezidivierenden *Ulcera duodeni* durchzusetzen (54). Eine Objektivierung des Operationsergebnisses ist einerseits für den Patienten im Hinblick auf die Prognostik eines Rezidivs, andererseits als Kontrolle für den Chirurgen von Bedeutung. Da auch eine Insulinhypoglykämie eine vagale Stimulation erzeugen kann (7), kommt es daraufhin - je nachdem, ob die vagale Innervation des Magens intakt ist oder nicht - zu einer Steigerung der Säuresekretion. Der auf diesen Voraussetzungen beruhende Insulintest wird deshalb seit seiner Einführung durch HOLLANDER (30) als routinemäßige Kontrolluntersuchung für den Vagotomiserfolg empfohlen. Tatsächlich nehmen Mitteilungen über Insulinteste bei Patienten mit Vagotomie in den letzten 10 Jahren beträchtlich zu (22). Angesichts der durch die Angabe von zahlreichen verschiedenen Testkriterien sich ergebenden Interpretationsproblematik und der durch Mitteilungen aus dem Schrifttum bekannten Gefährdung des Patienten sollten anhand vorliegender

Untersuchung folgende Fragen geklärt werden:

1. Gewährleistet eine Dosierung von 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht eine ausreichende vagale Reizung?
2. In welchem Bereich bewegen sich die entsprechenden Blutzuckerminima?
3. Läßt sich das zeitliche Auftreten des individuellen Blutzuckerminimums vorhersagen?
4. Welche Parameter signalisieren eine Gefährdung des Patienten?
5. Welche Interpretationskriterien erlauben eine sinnvolle Beurteilung des Testergebnisses?
6. Stellt der Pentagastrintest eine Alternative zum Insulintest dar?
7. Wann ist der Insulintest indiziert und wie ist er durchzuführen?

B. METHODIK

Die im folgenden dargestellten Teste wurden im Magenlabor der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

1. Patienten und allgemeine Testbedingungen

a. Vorbereitung

Die zum Test vorgesehenen Patienten wurden zwei bis drei Wochen vor der Untersuchung angeschrieben. Dabei erhielten sie Hinweise für das Verhalten vor dem Test. In erster Linie wurde auf den Umfang der Untersuchung, die Freiwilligkeit für den Patienten, 20-stündige Nüchternheit und keine Medikamenteneinnahme 2 Tage vor der Untersuchung hingewiesen.

b. Vorselektion

Zum Ausschluß von bestimmten Risikofaktoren wurde eine eingehende Anamnese erhoben. Dabei achtete der Verfasser besonders auf Hinweise für Koronarsklerose, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Hypo- und Hypertonie, Epilepsie, Asthma und Diabetes mellitus.

c. Alter und Art der Operation

21 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren (22 - 56 Jahre) wurden einem Insulintest unterzogen. Alle Testpersonen waren wegen eines Ulcus duodeni operiert worden. In 8 Fällen war eine trunkuläre, in 13 Fällen eine selektiv gastrische Vagotomie durchgeführt worden. Das zeitliche Intervall des Tests zur Operation betrug durchschnittlich 22 Monate.

d. Sicherheitsvorkehrungen

Vor Testbeginn wurde der Patient ausführlich über den Zweck des Tests, die ihm zugrundeliegenden Mechanismen und eventuell auftretende Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwitzen

aufgeklärt. Das Einverständnis des Patienten erfolgte schriftlich.

Zu Beginn des Tests stand der Nachweis von Normalwerten bei Blutzucker, Serumkalium und EKG. Vor der Insulininjektion wurde die Vena cubitalis kanüliert. Zur Offenhaltung des venösen Zugangs wurde isotone NaCl-Lösung in langsamer Tropfinfusion zugeführt. 20%ige Glukoselösung war bereitgestellt. Während der ganzen Zeitdauer des Tests war ein Arzt anwesend.

2. Testablauf*

Der unten beschriebene Testablauf ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

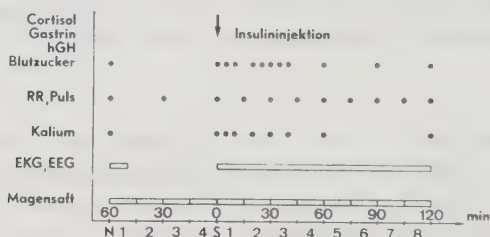


Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der Messung bzw. Entnahme von Proben für die Bestimmung der verschiedenen Testparameter

Die Testanordnung soll durch Abbildung 2 veranschaulicht werden.

a. Sondenlage und Saftaspiration

Zur Magensaftgewinnung wurde eine röntgendichte Magensonde vom Typ Argyle^R stomach tube (Levin Type) Size 14 Fr. transnasal in das Antrum eingebracht. Die exakte Lage wurde dabei unter röntgenologischer Kontrolle eingestellt (Abb. 3).

* Fräulein A. Heimann danke ich für die umsichtige und zuverlässige technische Assistenz.

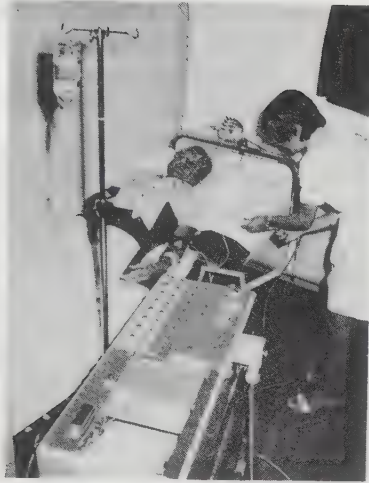


Abb. 2: Patient B.A. während des Testes.



Abb. 3: Lage der Magensonde tief im Antrum
Zustand nach selektiver Vagotomie und Pyloroplastik
12 Monate p.Op. Dorsale Funduskaskade.

Das Nüchternsekret wurde sorgfältig abgezogen und nach der Beurteilung von Aussehen und Konsistenz sowie grober Abschätzung des Volumens verworfen. Die weitere Saftaspiration erfolgte manuell alle 2 - 4 Minuten mit Sammlung in 4 "15-Minuten-Fractionen". Diese bildeten die Grundlage für die Berechnung der Basalsekretion. Nach der i.v.-Gabe der jeweiligen Insulindosis wurde der Magensaft in 8 weiteren "15-Minuten-Fractionen" gesammelt. Die hieraus bestimmten Parameter dienten der Beurteilung der stimulierten Sekretion.

b. Insulindosis

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden pro kg Körpergewicht des Patienten 0,2 E Altinsulin der Firma Behring (Marburg) mit der Chargennummer 263 A 043 intravenös gegeben.

c. Blutentnahme

Zur Verfolgung der Änderungen von Blutzucker, Serumkalium, Cortisol, Wachstumshormon und Gastrin wurden jeweils ca. 15 ml Blut zu den aus der Abbildung 1 ersichtlichen Zeiten entnommen. Die Blutzuckermessung erfolgte aus Kapillarblut aus dem Ohr läppchen. Für die übrigen Bestimmungen wurde mittels der Plastikkanüle, die in die Vena cubitalis eingeführt worden war, Blut entnommen.

d. EEG, EKG, klinische Beobachtung

Die Registrierung von EEG und EKG I erfolgte fortlaufend mit einem 8-Kanal-Schreiber der Firma Schwarzer. Die klinische Beobachtung des Patienten wurde in einem kontinuierlichen Protokoll über objektive und subjektive Veränderungen (Blutdruck nach RR, Puls, Wärmegefühl, Schwitzen, Somnolenz und motorische Unruhe) festgehalten. Neben der klinischen Pulsmessung wurden die Pulsfrequenzänderungen auch mit Hilfe der QRS-Abstände des mitlaufenden EKG's ausgezählt.

3. Meßmethoden

Die Bestimmung des Magensaftvolumens erfolgte mittels eines Meßzylinders. Zur Messung des pH-Wertes und der Konzentration des Magensaftes wurde das elektronische pH-Meter und

Titriergerät der Firma Metrohm (Herisau/Schweiz) benutzt. Die Titration erfolgte mit n/10 Natronlauge bis pH 7,0. Die zugesetzten ml Natronlauge bezogen auf 100 ml Magensaft entsprechen dabei zahlenmäßig gerade der Konzentration an Säure in mval/l. Die Säuremenge pro Zeiteinheit wurde aus dem Produkt von Volumen/Zeit und Säurekonzentration errechnet.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der GOD-Perid-Methode (52), in einem Teil der Fälle zusätzlich nach der Hexokinase-Methode (53). Serumkalium wurde flammenphotometrisch gemessen. Die EEG-Auswertung wurde nach einer von KUGLER und Mitarbeitern angewandten Methode vorgenommen (19).

Cortisol wurde nach der von SCRIBA und Mitarbeitern (51) angegebenen fluorimetrischen Methode bestimmt.

Wachstumshormon wurde nach v. WERDER (60) radioimmunologisch gemessen.

Die Gastrinbestimmungen erfolgten mit einem Radioimmunoassay, bei dem als erster Antikörper das Antiserum 2604-8 und zur Trennung eine Doppelantikörpertechnik verwendet wird (42).

4. Pentagastrinteste

Bei 7 männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren (35 - 59 Jahre) wurde ein Pentagastrintest durchgeführt. Alle Testpersonen waren wegen eines Ulcus duodeni operiert worden. Das zeitliche Intervall des Tests zur Operation betrug durchschnittlich 22 Monate. Die Vorbereitung des Testes und der ganze Testablauf erfolgte wie beim Insulintest beschrieben. Lediglich an Stelle der Insulininjektion wurden 6 γ Pentagastrin/kg Körpergewicht i.m. injiziert.

Hinweis:

Die einzelnen Tests werden im folgenden unter der Testnummer, die sie in der fortlaufenden Zählung des Magenlabors der Chirurgischen Universitätsklinik München aufweisen, zitiert. Die Zuordnung der Testnummern zu den entsprechenden

Patienten ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tab. 1: Verzeichnis der getesteten Patienten

<u>Insulinteste</u>				<u>Pentagastrinteste</u>			
W.W.	I 56	G.L.	I 70	P.N.	P	56	
P.R.	I 58	G.W.	I 71	R.L.	P	59	
O.A.	I 59	R.G.	I 72	P.Ü.	P	84	
G.J.	I 60	M.H.	I 73	B.J.	P	102	
S.H.	I 61	B.A.	I 74	L.P.	P	127	
W.E.	I 63	A.H.	I 75	B.J.	P	136	
P.K.	I 64	H.A.	I 76	I.L.	P	139	
S.A.	I 65	D.A.	I 77				
K.E.	I 67	R.K.	I 78				
S.N.	I 68	K.R.	I 79				
G.G.	I 69						

Die Teste I 57, I 62 und I 66 waren aus organisatorisch-technischen Gründen in der oben angegebenen Form nicht durchführbar.

Abkürzungen

EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroencephalogramm
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
hGH	Wachstumshormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
A.H.R.	Augmented histamine response

C. ERGEBNISSE

1. Magensaft Insulinteste

Die Bestimmung der basalen und der stimulierten Sekretion des Magensaftes erfolgte bezogen auf die jeweiligen 15-Minuten-Fractionen. Die Meßergebnisse der verwendeten Sekretionsparameter sind für jeden Test in den Tabellen 2 - 5 dargestellt.

Tab. 2: 15-Minuten-Fractionen des Magensaftvolumens in ml/15 min bei 21 Insulintesten

Test	<u>15-Minuten-Fractionen</u>											
	<u>basal</u>				<u>stimuliert</u>							
	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	1	2	3	4	5	6	7	8
I 56	21	21	20	15	26	14	18	22	42	44	48	50
I 58	5	9	3	2	9	5	15	7	6	2	14	22
I 59	29	29	9	15	2	11	8	13	13	27	12	8
I 60	17	24	17	20	8	5	4	17	22	27	12	15
I 61	31	32	24	9	45	53	20	16	9	5	10	6
I 63	13	14	11	8	1	11	8	2	11	9	13	13
I 64	10	33	20	53	20	28	7	0	4	7	12	12
I 65	7	32	21	20	13	13	7	6	4	6	13	16
I 67	31	37	9	51	23	16	6	9	38	47	50	23
I 68	15	20	15	10	12	17	14	26	13	14	16	17
I 69	26	14	8	9	1	6	20	90	24	34	27	55
I 70	27	22	43	27	47	33	52	85	62	59	62	63
I 71	11	9	8	13	12	15	5	28	15	12	15	7
I 72	14	41	20	22	13	14	38	32	38	32	24	39
I 73	16	26	20	30	10	20	23	30	22	33	55	33
I 74	25	23	12	23	5	27	9	7	5	4	12	6
I 75	38	30	35	18	10	5	16	3	17	10	12	17
I 76	50	35	26	15	18	14	12	11	7	15	13	16
I 77	7	16	14	9	11	5	0	15	7	13	15	10
I 78	20	18	7	15	3	7	10	10	22	18	25	20
I 79	26	32	14	10	16	22	15	30	22	25	16	28

Tab. 3: Verhalten des pH-Wertes bezogen auf 15-Minuten-Fractionen des Magensaftes bei 21 Insulintesten

Test	<u>15-Minuten-Fractionen</u>											
	<u>basal</u>				<u>stimuliert</u>							
	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	1	2	3	4	5	6	7	8
I 56	7,20	7,15	7,20	6,90	2,35	3,00	2,00	1,90	1,50	1,40	1,40	1,60
I 58	7,60	7,40	7,80	6,30	5,75	7,80	6,80	4,60	7,65	8,40	5,70	2,10
I 59	1,75	2,00	2,10	2,70	2,25	3,70	2,25	1,70	1,50	1,50	1,60	1,60
I 60	2,80	2,60	3,50	3,10	3,50	3,00	6,00	1,70	1,35	1,30	1,50	1,50
I 61	2,20	2,30	2,95	3,50	3,05	2,80	3,60	4,50	4,70	5,00	5,20	5,20
I 63	3,20	3,50	3,10	4,70	6,50	6,80	7,20	6,10	6,00	7,15	7,15	4,70
I 64	7,70	7,50	7,80	7,50	7,90	7,60	8,30	--	8,60	8,20	7,00	7,10
I 65	6,80	6,50	6,80	7,00	7,10	7,00	7,20	6,70	6,00	5,80	6,20	6,50
I 67	6,90	6,50	7,40	5,20	7,70	4,90	4,60	7,60	1,65	1,60	1,60	1,75
I 68	1,90	2,50	2,30	2,40	1,70	2,20	4,20	2,10	2,20	2,10	2,00	2,00
I 69	6,20	6,80	7,50	6,60	6,50	7,70	6,80	1,90	2,00	1,80	2,00	2,00
I 70	1,95	1,80	1,60	1,60	1,50	1,80	1,40	1,30	1,25	1,20	1,20	1,20
I 71	3,20	2,40	3,00	2,50	2,50	2,20	1,70	1,50	1,50	1,40	1,40	1,50
I 72	1,70	1,60	1,50	1,50	1,60	1,70	1,50	1,50	1,40	1,50	1,50	1,50
I 73	1,40	1,50	1,55	1,60	1,55	1,55	1,70	1,50	1,50	1,50	1,40	1,50
I 74	2,00	2,10	2,10	1,00	3,50	5,70	5,70	5,70	4,20	4,10	4,20	4,50
I 75	2,90	3,60	5,90	7,40	7,20	7,60	3,10	1,70	1,60	1,50	1,70	1,80
I 76	2,00	2,20	2,00	1,70	1,80	2,00	1,60	1,60	1,60	1,50	1,60	1,50
I 77	8,50	7,50	8,00	7,80	7,50	7,50	--	4,60	2,60	2,50	2,30	2,50
I 78	1,90	1,80	2,00	2,00	1,80	2,10	2,80	1,50	1,70	1,50	1,50	1,40
I 79	2,50	2,50	2,50	2,10	1,90	1,70	1,70	1,40	1,30	1,30	1,40	1,30

Mit Hilfe der in den Tabellen 2 - 5 zusammengestellten Einzelwerte läßt sich nur schwer eine Aussage über das allgemeine Verhalten der Magensekretion während des Insulintestes machen. Eine zusammenfassende Betrachtung aller bei der vorliegenden Untersuchung durchgeführten Teste ist dazu besser geeignet.

Tab. 4: Durch Titration bis pH 7,0 ermittelte H-Ionen-Konzentration pro-15-Minuten-Fraktion des Magensaftes in mval/l x 15 min bei 21 Insulintesten

Test	<u>15-Minuten-Faktionen</u>											
	<u>basal</u>				<u>stimuliert</u>							
	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	1	2	3	4	5	6	7	8
I 56	0	0	0	0	15	10	26	53	61	66	64	42
I 58	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	3	16
I 59	26	22	15	16	26	10	16	43	52	55	41	48
I 60	9	10	12	11	11	12	4	39	65	65	59	56
I 61	35	33	19	11	18	24	14	11	10	10	6	6
I 63	7	6	7	5	0	1	0	1	2	0	0	7
I 64	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0
I 65	1	2	0	0	0	0	0	1	3	3	2	2
I 67	0	2	0	4	0	4	8	0	46	63	64	40
I 68	24	17	20	19	45	23	8	34	41	42	37	31
I 69	2	0,5	0	1	2	0	0	29	27	35	29	25
I 70	19	32	44	48	50	28	86	107	117	126	120	119
I 71	8	15	12	15	14	19	39	76	90	90	86	76
I 72	36	54	60	52	40	40	58	63	70	62	74	52
I 73	66	63	55	43	49	43	46	60	86	86	85	70
I 74	23	19	22	21	10	5	5	4	9	9	12	10
I 75	9	8	3	0	0	0	15	40	48	63	44	35
I 76	26	17	30	44	43	34	47	65	57	58	58	66
I 77	0	0	0	0	0	0	-	12	26	27	27	20
I 78	28	30	24	22	40	22	16	52	49	70	64	68
I 79	17	17	24	24	31	42	38	63	82	85	85	87

Tab. 5: Säuremenge pro 15-Minuten Fraktion des Magensaftes in mval/15 min bei 21 Insulintesten

Test	<u>15-Minuten-Fraktionen</u>											
	<u>basal</u>				<u>stimuliert</u>							
	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	1	2	3	4	5	6	7	8
I 56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,39	0,14	0,47	1,17	2,56	3,90	3,07	2,10
I 58	0,05	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,04	0,35
I 59	0,75	0,64	0,14	0,24	0,07	0,11	0,13	0,56	0,68	1,48	0,49	0,86
I 60	0,15	0,24	0,20	0,22	0,09	0,06	0,02	0,66	1,43	1,76	0,71	0,84
I 61	1,08	1,08	0,40	0,11	0,81	1,27	0,28	0,18	0,09	0,05	0,06	0,04
I 63	0,09	0,08	0,08	0,04	0,00	0,01	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,09
I 64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
I 65	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,03
I 67	0,00	0,07	0,00	0,20	0,00	0,06	0,05	0,00	1,75	2,96	3,20	0,92
I 68	0,36	0,34	0,30	0,19	0,54	0,38	0,11	0,88	0,53	0,59	0,59	0,52
I 69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,61	0,65	1,19	0,78	1,38
I 70	0,51	0,70	1,89	1,30	2,35	0,92	4,47	9,10	7,25	7,43	7,44	7,50
I 71	0,09	0,14	0,10	0,20	0,17	0,29	0,20	2,13	1,35	1,08	1,29	0,53
I 72	0,50	2,20	1,20	1,14	0,52	0,56	2,20	2,02	2,66	1,98	1,78	2,03
I 73	1,29	1,64	1,10	1,29	0,49	,086	1,06	1,80	1,89	2,84	4,68	2,31
I 74	0,58	0,41	0,26	0,48	0,05	0,14	0,05	0,03	0,05	0,04	0,14	0,06
I 75	0,34	0,24	0,11	0,00	0,00	0,00	0,24	0,14	0,82	0,63	0,53	0,59
I 76	1,30	0,60	0,78	0,66	0,76	0,48	0,56	0,72	0,40	0,87	0,76	1,05
I 77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,18	0,35	0,40	0,20
I 78	0,56	0,54	0,17	0,33	0,12	0,15	0,16	0,52	1,06	1,19	1,60	1,36
I 79	0,44	0,54	0,34	0,24	0,50	0,92	0,57	1,89	1,80	2,12	1,88	2,44

Das Gesamtkollektiv zeigte hinsichtlich Volumen, H-Ionen-Konzentration (Titration bis pH 7,0), Säuremenge und pH-Wert im Mittel folgendes, in Abbildung 4 dargestelltes Verhalten:

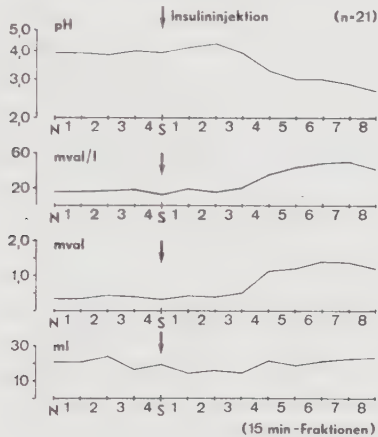


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Sekretionsparameter pH-Wert, H-Ionen-Konzentration, Säuremenge und Volumen als Mittelwert von 21 Insulintesten

Aus der Abbildung 4 ist folgendes ersichtlich:

1. Alle angegebenen Parameter zeigen ab der 45. Minute nach Insulininjektion eine Reaktion des Magens an.
2. Im Gegensatz zum nur geringen Anstieg des Magensaftvolumens sind Säurekonzentration und Säuremenge ab diesem Zeitpunkt deutlich höher.
3. Der pH-Wert sinkt im gleichen Zeitraum, in dem die Säurekonzentration steigt. Das besagt, daß sowohl die aktuelle H-Ionen-Konzentration (genauer H-Ionen-Aktivität) als auch die durch Titration mit n/10 NaOH bestimmte potentielle Azidität gleiches Verhalten zeigen.
4. Nach der Theorie, die dem Insulintest zugrunde liegt (bei kompletter Vagotomie kein Säureanstieg nach vagaler

Stimulation) müssen bei dieser Untersuchung mindestens einige Fälle insulinpositiv, d.h. inkomplett vagotomiert sein.
 5. Die Unterscheidung insulinpositiv/insulinnegativ kann nur am Einzelfall getroffen werden.
 Dazu wurden verschiedene Kriterien vorgeschlagen (Tab. 6)!

Tab. 6: Verzeichnis der 8 benutzten Interpretationskriterien

	<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Kriterium</u> (insulinpositiv, wenn:)
I.	Bachrach, W.H.	1967	$MAO > 1 \text{ mval/h}$
II.	Hollander, F.	1948	$MAC > BAC + 20 \text{ mval/l} \times 15 \text{ min}$ bzw. $MAC > 10 \text{ mval/l} \times 15 \text{ min}$, wenn $BAC = 0$
III.	Stempien, S.J.	1968	$pH_{stim} < 2,00$
IV.	Bachrach, W.H.	1962	$MAO > BAO + 1 \text{ mval/h}$
V.	Wadell, W.R.	1957	$Vol_{stim} > Vol_{bas} \text{ ml/h}$
VI.	Gillespie, G.	1972	$MAO > 3 \times BAO \text{ mval/h}$
VII.	Bank, S.	1966	$MAO > BAO + 2 \text{ mval/h}$
VIII.	Bachrach, W.H.	1962	$BAO > 2 \text{ mval/h}$

Erläuterung der Abkürzungen:

MAO	Maximal Acid Output
BAO	Basal Acid Output
MAC	Maximal Acid Concentration
BAC	Basal Acid Concentration

BAO errechnet sich dabei aus der Summe der Säuremengen der vier Basalfractionen.

BAC bedeutet die höchste, während der vier Basalfractionen auftretende Säurekonzentration ($\text{mval/l} \times 15 \text{ min}$).

MAO errechnet sich aus der Summe der Säuremengen derjenigen vier aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Fractionen der stimulierten Sekretion, die zusammen den höchsten Wert ergeben (mval/h).

MAC bedeutet die höchste, während der acht "stimulierten" Fractionen auftretende Säurekonzentration ($\text{mval/l} \times 15 \text{ min}$).

Mit Hilfe der bei den 21 Patienten dieser Untersuchung gemessenen Werte der Magensaftanalyse wurde nach den oben genannten Kriterien eine Einteilung in insulinpositive und insulinnegative Fälle vorgenommen. Die Bewertungsgrößen für die verschiedenen Kriterien wurden aus den Meßergebnissen jedes Testes errechnet und sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tab. 7: Bewertungsgrößen der einzelnen Interpretationskriterien, berechnet aus den pro 15-Minuten-Fraktion des Magensaftes bestimmten Sekretionsparametern bei 21 Insulintesten.

Test	BAC	MAC	BAO	MAO	pH _{stim}	Vol _{bas}	Vol _{stim}
	(mval/l x 15min)	(mval/l x 15min)	(mval/h)	(mval/h)		(ml/h)	(ml/h)
I 56	0	66	0	11,63	1,40	77	184
I 58	10	16	0,05	0,39	4,60	20	45
I 59	26	55	1,77	3,51	1,50	82	70
I 60	12	65	0,81	4,74	1,30	78	219
I 61	35	24	2,72	2,54	2,80	96	144
I 63	7	7	0,29	0,15	6,00	46	47
I 64	0	0	0	0	7,00	116	35
I 55	2	3	0,06	0,10	5,80	80	40
I 67	4	64	0,27	8,83	1,60	128	158
I 68	24	45	1,19	2,59	1,70	60	69
I 69	2	35	0,07	5,23	1,80	57	175
I 70	48	126	4,40	31,22	1,20	118	268
I 71	15	90	0,53	5,85	1,40	41	70
I 72	60	74	5,04	8,86	1,40	97	140
I 73	65	86	4,84	11,72	1,40	92	143
I 74	23	12	1,73	0,29	4,10	83	27
I 75	9	63	0,69	2,57	1,50	121	56
I 76	44	66	3,34	3,08	1,50	126	51
I 77	0	27	0	1,13	2,30	46	45
I 78	30	70	1,60	5,21	1,40	60	85
I 79	24	85	1,56	8,24	1,30	82	91

Für die einzelnen Tests ergaben sich nach den acht angewendeten Kriterien die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse.

Tab. 8: Insulinpositiver bzw. insulinnegativer Testausgang bei 21 Insulintesten in Abhängigkeit von 8 verschiedenen oben angegebenen Interpretationskriterien

Test	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I 56	+	+	+	+	+	+	+	-
I 58	-	-	-	-	+	+	-	-
I 59	+	+	+	+	-	-	-	-
I 60	+	+	+	+	+	+	+	-
I 61	+	-	-	-	+	-	-	+
I 63	-	-	-	-	+	-	-	-
I 64	-	-	-	-	-	-	-	-
I 65	-	-	-	-	-	-	-	-
I 67	+	+	+	+	+	+	+	-
I 68	+	+	+	+	+	-	-	-
I 69	+	+	+	+	+	+	+	-
I 70	+	+	+	+	+	+	+	+
I 71	+	+	+	+	+	+	+	-
I 72	+	-	+	+	+	-	+	+
I 73	+	+	+	+	+	-	+	+
I 74	-	-	-	-	-	-	-	-
I 75	+	+	+	+	-	+	-	-
I 76	+	+	+	-	-	-	-	+
I 77	+	+	-	+	-	+	-	-
I 78	+	+	+	+	+	+	+	-
I 79	+	+	+	+	+	+	+	-

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, kann das Testergebnis für ein- und denselben Test je nach dem verwendeten Kriterium verschieden ausfallen. Vergleicht man die Anzahl der bei den 21 Tests der vorliegenden Untersuchung nach den einzelnen Kriterien positiven Testergebnisse (Abb. 5), so erkennt man erhebliche Unterschiede in der Bewertung der Meßergebnisse.

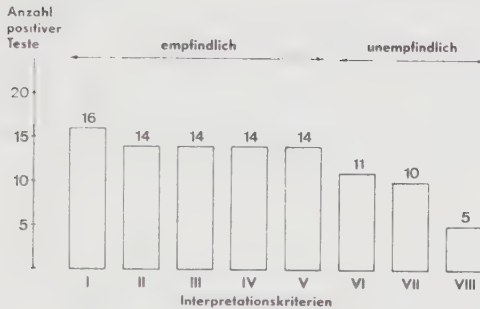


Abb. 5: Anzahl insulinpositiver Testergebnisse pro Interpretationskriterium

Die Extreme sind dabei 5 insulinpositive Testausgänge nach Kriterium VIII und 16 insulinpositive Ergebnisse nach Kriterium I. Diese Differenzen weisen auf die Problematik der Interpretation des Insulintestes deutlich hin. Zur Beurteilung der einzelnen Interpretationskriterien am Beispiel der durchgeführten Tests ist es notwendig, einige allgemeine Gesichtspunkte zur Testinterpretation voranzuschicken.

Eine "Säureantwort" des Magens stellt sich in der Sekretionskinetik (Verhalten der Magensaftsekretion in Beziehung zum zeitlichen Ablauf des Testes) als signifikanter Anstieg der Magensaftsekretion nach Insulinstimulierung dar. Grundsätzlich sind fünf für die Praxis wichtige Extremfälle der Sekretionskinetik beim Insulintest möglich (Abb. 6). Kommt es zu keiner Säureantwort, so kann dies auf einem niedrigen (bis Null!) oder relativ hohem Säureniveau erfolgen (Abb. 6 a,b). Zeigt sich eine Säureantwort, so kann die basale Sekretion ebenfalls niedrig oder relativ hoch sein. Die bei der Säureantwort auftretenden Maximalwerte können absolut gesehen dann auch niedrig oder hoch sein (Abb. 6 c,d,e,).

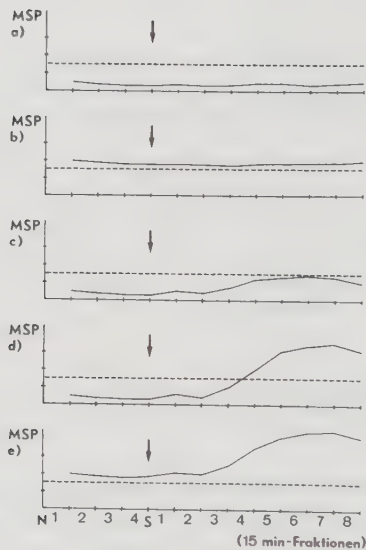


Abb. 6: Extremfälle der Sekretionskinetik beim Insulintest. Erläuterung siehe Text.

----- Schwellenwert der Festwertkriterien
MSP Magensaftparameter
↑ Insulininjektion

Allen Interpretationskriterien ist gemeinsam, daß mit ihnen entschieden werden soll, ob nach Insulinhypoglycämie eine "Säureantwort" des Magens auftritt oder nicht.

Um diese Entscheidung treffen zu können, greifen alle Kriterien aus der Sekretionskinetik mehr oder weniger punktuelle Werte heraus. Unterschiede der einzelnen Kriterien bestehen hingegen bei folgenden Punkten:

- I. in der Wahl des Parameters
- II. im Bewertungsprinzip
- III. im Schwellenwert.

- I. Als Parameter für die Magensaftsekretion dienen je nach Kriterium aktuelle oder potentielle Säurekonzentration, Saftvolumen oder beide zusammen. In Abhängigkeit vom verwendeten Parameter ergeben sich verschiedene methodisch bedingte Fehlermöglichkeiten (z.B. bei Volumen, Säurekonzentration oder dem Produkt aus beiden!).
- II. Für die Bewertung gibt es grundsätzlich 2 verschiedene Prinzipien:
 - a. Für die Entscheidung über insulinpositives Verhalten wird ein definierter Anstieg der stimulierten Sekretion gegenüber der basalen Sekretion benutzt (z.B. $MAO > BAO + 1$; $MAC > BAC + 20$).
 - b. Als Entscheidungsgrundlage dient ein Festwert für die "stimulierte" Sekretion (z.B. $MAO > 1$; $pH_{stim} < 2,00$).
- III. Die bei jedem Kriterium postulierten Schwellenwerte sind empirisch gefunden und unterscheiden sich gemäß den verwendeten Parametern sowohl in der Benennung (z.B. ml/h bei Volumen oder $mval/l \times 15min$ bei MAC) als auch bei gleichem Parameter in der Maßzahl (z.B. $MAO > BAO + 1$; $MAO > BAO + 2$).

Aus diesen allgemeinen Gesichtspunkten ergeben sich folgende Überlegungen:

1. Magensaftparameter

Für den beurteilten Magensaftparameter muß gefordert werden, daß er eine Reaktion des Magens auf die Insulinstimulierung zuverlässig anzeigt.

2. Testprinzip

Die Beurteilung der Sekretionskinetik darf nicht in Abhängigkeit vom Testprinzip verschieden ausfallen.

Betrachten wir nun nochmals die Abbildung 6. Es entsteht dabei der Eindruck, daß prinzipiell ein vergleichendes Kriterium (Unterschied zwischen stimulierter und basaler Sekretion) für die Interpretation des Insulintestes am Besten geeignet ist. Das liegt daran, daß ein "Festwertkriterium" in Fällen wie unter b. und c. dargestellt ein falsches Ergebnis bringen kann und nur bei den Möglichkeiten a., d. und e. mit einem vergleichenden Kriterium übereinstimmt. Dieses Fehlverhalten bei b. und c. würde

Sich aber nicht auswirken, wenn bei hohen Ausgangswerten (b) mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Säureantwort eintreffen würde (wie in e) und wenn bei niedrigen Ausgangswerten entweder keine Säureantwort (wie in a) eintreten würde oder eine Säureantwort, die in ihren absoluten Werten der bei hoher basaler Säure entsprechen würde (wie in d). Kurz gesagt ist also ein Festwertkriterium schlecht brauchbar, wenn Fälle beurteilt werden sollen, deren Sekretionskinetik einen Verlauf hat, wie er in Abbildung 6 b und c dargestellt ist.

3. Schwellenwert, Empfindlichkeit

Für die Beurteilung des Vagotomieerfolges sind diejenigen Kriterien am Besten geeignet, die bei hoher Empfindlichkeit für "Insulinpositivität" gegenüber Störungen, die vom Testablauf her nicht ausgeschaltet werden können, unanfällig sind.

Unempfindliche Kriterien sind für die Interpretation des Testes (man beachte die verschiedenen Maßzahlen für die Schwellenwerte bei qualitativ gleichen Kriterien!) schlecht geeignet. Die wenigen Fälle, die mit ihnen als insulinpositiv erfaßt werden, sind bei überhaupt geeigneter Grundqualität des Kriteriums zwar eindeutig bestimmt, über die insulinnegativ eingestuften Fälle kann aber nach einem solchen Kriterium keine zuverlässige Aussage gemacht werden. Es muß also grundsätzlich hohe Empfindlichkeit für ein optimales Kriterium gefordert werden. Nur so kann nicht nur bei positivem, sondern auch bei negativem Testausgang das Ergebnis verwertbar sein. Dies gilt allerdings nur mit der Einschränkung, daß das entsprechende Kriterium nicht schon auf Schwankungen der Säuremessung reagiert, die auf allgemein methodischen Fehlern, wie sie durch die Testanordnung und vom Testablauf her gegeben sind, wie auch auf meßmethodisch bedingten Fehlern beruhen.

4. Zuordnung

Es muß gefordert werden, daß der eindeutige Unterschied in der Sekretionskinetik zwischen kompletter und inkompletter Vagotomie durch ein gutes Kriterium entsprechend, d.h. durch ebenso eindeutige Zuordnung von insulinnegativem und insulinpositivem Verhalten wiedergegeben wird. Demnach müssen gleich gute Kriterien, angewendet auf ein Kollektiv, nicht nur in der Anzahl der gleich beurteilten Testergebnisse übereinstimmen, sondern es müssen auch jeweils dieselben Fälle als insulinpositiv und insulinnegativ klassifiziert werden.

Die Testergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen nun nach folgenden Gesichtspunkten weiter dargestellt und untersucht werden:

1. Beurteilung der Qualität der verschiedenen Magensaftparameter.
2. Untersuchung der Verwendbarkeit von sog. "Festwertkriterien".
3. Ausschluß der relativ unempfindlichen Kriterien.
4. Überprüfung der nach dem empfindlichen Kriterien insulinpositiven Fälle hinsichtlich Anzahl und Übereinstimmung.
5. Darstellung des Sekretionsverhaltens der mit Hilfe der für geeignet befundenen Kriterien erhaltenen insulinpositiven und insulinnegativen Fällen.

1. Qualität der verschiedenen Magensaftparameter

Um die Qualität der einzelnen Magensaftparameter besser beurteilen zu können, stand zu Beginn dieses Kapitels die Darstellung aller durchgeführten Tests in Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Sekretionsparameter. Wie auf Seite 13 beschrieben, zeigt die Säurekonzentration (aktuelle und potentielle Säure) wohl am Besten eine Reaktion des Magens auf Insulinstimulation an. Das Magensaftvolumen zeigt kein so eindeutiges Verhalten. Die Säuremenge als Produkt aus Magensäurekonzentration und Magensaftvolumen zeigt ein Verhalten ähnlich dem der Säurekonzentration. Säurekonzentration (aktuell und potentiell) und Säuremenge erscheinen deshalb als zu beurteilende Magensaftparameter am Besten geeignet.

2. Verwendbarkeit von Festwertkriterien

- a. Bei 6 der 21 untersuchten Fälle trat keine Sekretionsantwort ein (Test-Nr. I 58, I 61, I 63, I 64, I 65, I 74).

Davon hatten 2 relativ hohe basale Werte (I 61, I 74) und davon einer (I 61) einen ähnlich hohen "stimulierten" Wert, der aber deutlich unter dem Durchschnittswert für die stimulierte Sekretion bei Fällen mit einer Säureantwort lag. Das bedeutet, daß mit Festwertkriterien für die stimulierte Sekretion Fälle, bei denen keine Säureantwort vorliegt, gut bestimmt werden können, wenn der entsprechende Schwellenwert richtig gewählt ist!

- b. Bei den Fällen, in denen eine Säureantwort eintrat, war diese bei niedrigem Basalwert absolut gesehen fast genau so hoch wie bei hohem Basalwert. Mit Festwertkriterien für die stimulierte Sekretion kann also auch bei positivem Testausgang eine verlässliche Aussage gemacht werden.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß mit einem Auftreten von Fällen, wie sie auf Seite 18 in Abbildung 6b und c dargestellt sind, mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu rechnen ist und dementsprechend mögliche Fehlinterpretationen gar nicht erst möglich sind. Festwertkriterien für die stimulierte Sekretion können demnach zur Testbeurteilung herangezogen werden.

3. Unempfindliche Kriterien

Bei der Anwendung der 8 Interpretationskriterien auf das gesamte Testkollektiv ergab sich je nach dem benutzten Kriterium eine unterschiedliche Anzahl insulinpositiver Testergebnisse. Wie aus Abbildung 5 auf Seite 17 hervorgeht, ergab sich eine Gruppe von empfindlichen Kriterien, zu der die Kriterien I - V gehören, und eine Gruppe von weniger empfindlichen Kriterien, die die Kriterien VI - VIII umfaßt. Die nach den unempfindlichen Kriterien insulinpositiven Fälle sind bei den empfindlichen Kriterien miteingefügt. Wie auf Seite 20 dargelegt, werden die relativ unempfindlichen Kriterien wegen der Unzuverlässigkeit der Interpretation des Testergebnisses nicht verwendet. Zur Beurteilung verbleiben demnach die Kriterien I - V.

4. Anzahl und Übereinstimmung der insulinpositiven Fälle

Im Individualvergleich konnte eine Übereinstimmung von 12 insulinpositiven Fällen nach den Kriterien I - IV gefunden werden. Zwei nach Kriterium V insulinnegative Testergebnisse waren nach den Kriterien I - IV übereinstimmend positiv, zwei nach Kriterium V insulinpositive Testergebnisse nach den Kriterien I - IV übereinstimmend negativ (siehe Tabelle 8, Test-Nr. I 59, I 75; I 58, I 63). Obwohl Kriterium V die gleiche Anzahl positiver Testausgänge wie die Kriterien II - IV auswies, war demnach eine völlige Übereinstimmung der einzelnen Fälle nicht gegeben. Aus diesem Grund wurde Kriterium V als für eine verlässliche Interpretation ungeeignet eliminiert. Das Verhalten von Kriterium V überrascht auch deshalb nicht, weil es das Magensaftvolumen als Entscheidungsgrundlage benutzt, welches, wie auf Seite 13 dargelegt, keinen besonders gut geeigneten Parameter für die Testbeurteilung darstellt!

Kriterium I zeigte zu den mit Kriterium II - IV gemeinsamen insulinpositiven Fällen zwei weitere Patienten als "insulinpositiv reagierend" an. Dieses Verhalten läßt zwei Möglichkeiten der "Erklärung" offen. Zum einen könnten die Kriterien II - IV zu unempfindlich, zum anderen das Kriterium I für diese Fragestellung zu unempfindlich sein. Um diese Frage zu klären, soll nun Kriterium I mit Kriterium IV verglichen werden.

Beide Kriterien benutzen die Größe der stimulierten Säuremenge (MAO) als Entscheidungsgrundlage (gleicher Parameter!).

Kriterium I $MAO > 1$ mval/h

Kriterium IV $MAO > BAO + 1$ mval/h

Kriterium I arbeitet mit einem festen Grenzwert für MAO, Kriterium IV hingegen mit einem definierten Anstieg über die basale Säuremenge (verschiedenes Interpretationsprinzip!). Wie auf Seite 21 und 22 gezeigt, sind beide Kriterien sowohl aufgrund des verwendeten Sekretionsparameters als auch vom Interpretationsprinzip her für eine sinnvolle Interpretation

geeignet. Die Mittelwerte für MAO betragen bei der vorliegenden Untersuchung für:

insulinnegatives Verhalten: MAO 0,58 mval/h (n = 6)

insulinpositives Verhalten: MAO 8,50 mval/h (n = 15)

Der Schwellenwert für Kriterium I ($MAO > 1$) scheint also gut gewählt. Allerdings werden Fälle, bei denen BAO etwas über 1,00 mval/h liegt und MAO gleich (oder kleiner) BAO ist, nicht als insulinnegativ, sondern als insulinpositiv eingestuft, obwohl nicht von einer gesteigerten Sekretion gesprochen werden kann. Dies war bei den Testen Nr. I 61 und I 76 der Fall.

Die Mittelwerte für BAO sind:

insulinnegatives Verhalten: BAO 0,83 mval/h (n = 6)

insulinpositives Verhalten: BAO 1,48 mval/h (n = 15)

Um solche, zwar nur in wenigen Einzelfällen den tatsächlichen Sekretionsverhältnissen widersprechende Interpretationen zu vermeiden, wurde Kriterium I, das sich somit als zu "empfindlich" erwies, eliminiert.

Zur Testinterpretation verblieben somit die Kriterien II - IV. Diese Kriterien zeigten jeweils 14 insulinpositive Fälle an. 12 davon waren bei allen drei Kriterien gleich, die restlichen zwei Fälle abwechselnd bei zwei Kriterien gemeinsam vertreten (Abb. 7). Nach dem jeweils dritten Kriterium handelte es sich dabei in zwei Fällen um einen Grenzfall. Es schien deshalb sinnvoll, alle drei Kriterien gemeinsam anzuwenden und eine Majoritätsentscheidung zu treffen, wenn durch mindestens zwei Kriterien das gleiche Ergebnis angezeigt wurde.

Unter Anwendung dieses Verfahrens lagen bei der eigenen Untersuchung 15 insulinpositive und 6 insulinnegative Fälle vor (Abb. 7).

Diese nach Kriterium II, III und IV insulinpositiven und insulinnegativen Fälle zeigen folgendes Sekretionsverhalten (Abb. 8 und 9).

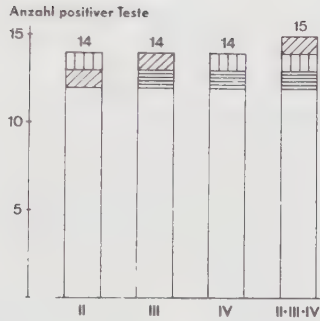


Abb. 7: Anzahl positiver Tests nach den Kriterien II, III und IV und bei ihrer gemeinsamen Anwendung. Gleiche Gestaltung des Säulenteils entspricht einer Übereinstimmung der entsprechenden Fälle.

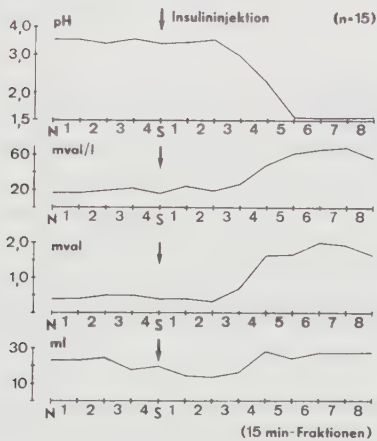


Abb. 8: Mittelwerte der Magensaftsekretion von 15 insulinpositiven Insulintesten im Verlauf des Testes.

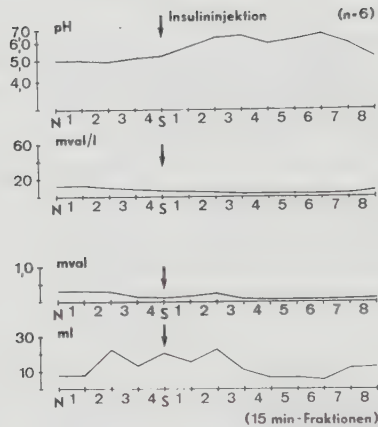


Abb. 9: Mittelwerte der Magensaftsekretion von 6 insulinnegativen Insulintesten im Verlauf des Testes.

Aus den Abbildungen 8 und 9 ist folgendes ersichtlich:

1. In den Mittelwerten für die basale Sekretion unterscheiden sich insulinpositive und insulinnegative Fälle mit Ausnahme des Magensaft-Volumens deutlich. Die Einzelwerte überschneiden sich jedoch in einem weiten Bereich.

Tab. 9: Mittelwerte für die Basalsekretion; Einzelextremwerte in Klammern.

	<u>insulinpositiv</u> (n=15)	<u>insulinnegativ</u> (n=6)
pH_{basal}	3,50 (1,60 - 8,50)	5,00 (2,00 - 7,90)
BAC	18,70 (0 - 65)	9,30 (0 - 35) (mval/l x 15 min)
BAO	1,48 (0 - 5,04)	0,83 (0 - 2,72) (mval/h)
Vol_{basal}	84,30 (20 - 128)	73,50 (46 - 116) (ml/h)

2. Das basale Magensaftvolumen ist in den vier Fraktionen (aus denen es sich berechnet) sowohl bei den insulinpositiven als auch bei den insulinnegativen Fällen großen Schwankungen unterworfen. Bei Insulinpositivität steigt das Volumen nach Insulinstimulation leicht an, bei insulinnegativem Verhalten fällt es etwas ab.
3. Bei den insulinpositiven Fällen steigen nach der 45-ten Minute nach Insulininjektion Säurekonzentration und Säuremenge signifikant ($p < 0,01$) an. Der pH-Wert fällt auf einen durchschnittlichen Wert von 1,60.
Die insulinnegativen Fälle zeigen ab der 30-ten Minute nach Stimulation einen leichten Abfall von Säurekonzentration und Säuremenge. Der pH-Wert steigt etwas an.

Tab. 10: Durchschnittliche Maximalwerte der stimulierten Sekretion. Extremwerte in Klammern.

	<u>insulinpositiv</u>	<u>insulinnegativ</u>
pH _{stim}	1,60 (1,20 - 2,30)	6,00 (2,80 - 7,00)
MAC	63,40 (27 - 126)	7,90 (0 - 24) (mval/l x 15 min)
MAD	8,50 (2,59 - 31,22)	0,58 (0 - 2,54) (mval/h)
Vol _{stim}	121,60 (45 - 268)	56,30 (27 - 144) (ml/h)

4. Mit der nach den angewandten Kriterien vorgenommenen Einteilung erhält man also zwei Kollektive, die sich in der Reaktion auf die Insulinstimulation (Säureantwort) signifikant unterscheiden.

Grundsätzlich ist zu dieser mit Hilfe von drei gemeinsam angewendeten Kriterien durchgeführten Einteilung in insulinpositive und insulinnegative Fälle folgendes zu sagen:

1. Die insulinnegativ eingestuftten Fälle sind eindeutig bestimmt, d.h., es ist mit Sicherheit kein insulinpositiver

Fall miterfaßt worden.

2. Die insulinpositiven Fälle zeigen bei der Darstellung als Kollektiv eine deutliche Säureantwort. Trotzdem wäre es möglich, daß sich darunter ein insulinnegativer Fall befindet. Dagegen spricht:

- a. Schon zu Beginn dieses Kapitels wurde ein für insulinpositives Verhalten zu empfindliches Kriterium (s.S. 24) für die Testinterpretation ausgeschlossen. Eine durch dieses Kriterium hervorgerufene Fehlinterpretation war also schon gar nicht mehr möglich.
- b. Die Sekretionskinetik jedes einzelnen insulinpositiv klassifizierten Falles, besonders der nach je einem der drei gemeinsam angewendeten Kriterien aufgetretenen Grenzfälle wurde unter Zuhilfenahme der als signifikant verschieden erkannten Mittelwertskinetiken genau analysiert. Es stellte sich heraus, daß tatsächlich in jedem Falle eine Säureantwort auftrat.

Damit steht fest, daß sich unter den für insulinpositiv befundenen Fällen kein in Wirklichkeit insulinnegativer Fall befand.

Sekretionskinetik oder Kriterien als Interpretationsgrundlage

Es könnte nun leicht der Eindruck entstehen, daß eine Testinterpretation mit den einzelnen Kriterien überflüssig ist, wenn man die Sekretionskinetik des Einzelfalles beurteilt. Dazu ist zu sagen:

- a. Bei einer graphischen Darstellung kann ein "unglücklich" gewählter Maßstab die tatsächlichen Verhältnisse so verzerrt wiedergeben, daß es dadurch zu einer Fehlinterpretation kommt. Es sei hier exemplarisch auf die Darstellung des pH-Wertes verwiesen. Wählt man einen linearen Maßstab, so erscheint die Aziditätszunahme von pH 6,0 auf pH 5,0 genau so groß wie die von pH 3,5 auf pH 2,5. In Wirklichkeit ist die Differenz der aktuellen H-Ionen-Aktivität

zwischen pH 3,5 und pH 2,5 um das 316-fache (!) größer als zwischen pH 6,0 und pH 5,0, wie die nachstehende Rechnung beweist.

$$\text{pH } 6,0 = 10^{-6} \text{ Val/l} = 10^{-3} \text{ mval/l} = 0,001 \text{ mval/l}$$

$$\text{pH } 5,0 = 10^{-5} \text{ Val/l} = 10^{-2} \text{ mval/l} = 0,01 \text{ mval/l}$$

Der Unterschied in der H-Ionen-Aktivität beträgt hier:

$$0,01 - 0,001 = 0,009 \text{ mval/l.}$$

$$\begin{aligned} \text{pH } 3,5 &= 10^{0,5} \times 10^{-4} \text{ Val/l} = 3,16 \times 10^{-1} \text{ mval/l} = \\ &= 0,316 \text{ mval/l} \end{aligned}$$

$$\text{pH } 2,5 = 10^{0,5} \times 10^{-3} \text{ Val/l} = 3,16 \text{ mval/l}$$

Der Unterschied in der H-Ionen-Aktivität beträgt hier:

$$3,16 - 0,316 = 2,844 \text{ mval/l.}$$

2,844 mval/l sind 316 x 0,009 mval/l.

- b. Man kann an Hand der Sekretionskinetik einen Überblick über den relativen und auch den absoluten Säureanstieg erhalten. Man muß sich aber vor Augen halten, daß dazu Übung, d.h. die erfahrungsmäßig optische Vergleichsfähigkeit mit der aus Mittelwerten gebildeten, signifikant befundenen "insulinpositiven" Sekretionskinetik und auch das Wissen um Fehlerquellen wie basale Schwankungen oder falsche graphische Darstellung gehören.
- c. Diese Übung in der Beurteilung und das Wissen um mögliche Fehlerquellen gehen in ein "gutes" Interpretationskriterium, wo man potentielle Fehlerquellen durch geschickte Definition des Kriteriums möglichst ausschaltet, mit ein. Es ist deshalb in der Praxis von Vorteil, wenn für die Beurteilung eines Insulintestes Interpretationskriterien benutzt werden.

Vagotomieerfolg und Operation

Tabelle 11 zeigt die Beziehung zwischen dem Ausgang des Testes und der Art der Operation (selektive oder trunkuläre Vagotomie), dem Abstand des Testes von der Operation sowie dem Alter des Patienten zum Testzeitpunkt.

Tab. 11:

	<u>insulinpositiv</u> (inkompl. Vag.)	<u>insulinnegativ</u> (kompl. Vag.)
<u>Art der Operation</u>		
sel.gastr. Vagotomie + Pyloropl.	11	2
trunk. Vagotomie + Pyloroplastik	4	4
<u>Abstand von der Operation</u>	Ø 18,5 Monate	Ø 22 Monate
<u>Alter der Patienten</u>	Ø 35 Jahre	Ø 46 Jahre

Es kann festgestellt werden:

1. Der Abstand des Testes von der Operation war bei beiden Patientenkollektiven in etwa gleich.
2. Das durchschnittliche Alter der insulinpositiven Patienten lag bei 35 Jahren, das der insulinnegativen Patienten bei 46 Jahren.
3. Trunkulär Vagotomierte waren zu gleichen Teilen insulinpositiv und insulinnegativ, während bei den selektiv gastrisch Vagotomierten die Mehrzahl der Fälle insulinpositiv reagierte.

Vagotomieerfolg und Säurereduktion

Für die weitere Beurteilung des "Vagotomieerfolges" verglich der Autor die gemessenen Magensaftparameter mit den praeoperativen Werten, die mit dem Pentagastrintest ermittelt worden waren (Tab. 12).

Tab. 12: Gegenüberstellung der mittleren prae- und postoperativen Sekretionsparameter von 10 insulinpositiven und 5 insulinnegativen Fällen.

	<u>insulinpositiv</u>	<u>insulinnegativ</u>
<u>pH_{basal}</u>		
praeoperativ	2,00	1,40
Insulintest	3,50	5,00
<u>pH_{stim}</u>		
praeoperativ	1,25	1,00
Insulintest	1,60	6,00
<u>BAO</u>		
praeoperativ	4,97 mval/h	4,75 mval/h
Insulintest	1,48 mval/h	0,83 mval/h
Reduktion	70,2 % (32-100 %)	82,5 % (80,5-100 %)
<u>MAO</u>		
praeoperativ	29,67 mval/h	24,66 mval/h
Insulintest	8,50 mval/h	0,58 mval/h
Reduktion	71,3 % (58-86 %)	97,6 % (95,8-100 %)
<u>Vol_{stim}</u>		
praeoperativ	312,6 ml/h	223,8 ml/h
Insulintest	134,6 ml/h	29,6 ml/h
Reduktion	43,1 %	86,8 %

Um klar herauszustellen, auf welchem "Säureniveau" man sich nun tatsächlich befindet, wurden die Ergebnisse der Magensaftanalyse in Beziehung zu den Normalwerten beim Gesunden (Pentagastrinstimulierung) dargestellt (Abb. 10).

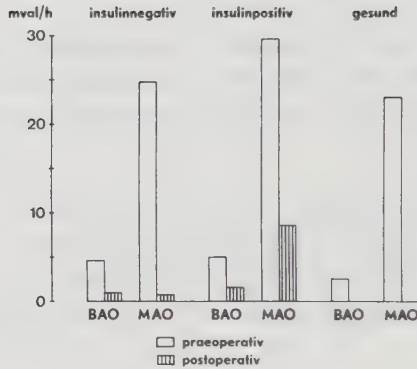


Abb. 10: Prae- und postoperative Mittelwerte für die basale und stimulierte Sekretion bei 10 insulinpositiven und 5 insulinnegativen Insulintesten im Vergleich mit den Normalwerten beim Gesunden.

Aus Abbildung 10 ist ersichtlich:

1. Bei den insulinnegativen und insulinpositiven Fällen tritt, verglichen mit den praeoperativen Werten, eine beträchtliche Säurereduktion der basalen und stimulierten Sekretion ein (zwischen 70 und 97 %).
2. Bei den insulinnegativen Fällen ist die stimulierte Sekretion nochmals stärker erniedrigt als die basale Sekretion.
3. Bei insulinpositivem Verhalten sind basale und "stimulierte" Säurwerte in gleichem Maße vermindert. Die Säurereduktion ist insgesamt geringer als bei insulinnegativen Fällen.
4. Nicht nur bei insulinnegativem, sondern auch bei insulinpositivem Testausgang liegen die basalen und "stimulierten" Säurwerte unter den Normalwerten bei Gesunden (Pentagastrinstimulierung).
5. Die insulinpositiven Fälle weisen im Vergleich zu den insulinnegativen Fällen bei der praeoperativen Testung einen höheren Mittelwert für die stimulierte Sekretion (MAO) auf.

2. Magensaft Pentagastrinteste

Die bestimmung der basalen und der stimulierten Sekretion erfolgte wie beim Insulintest beschrieben. Es ergaben sich für die einzelnen Teste folgende Werte:

Tab. 13: pH-Wert und durch Titration bis pH 7,0 ermittelte H-Ionen-Konzentration in mval/l pro 15-Minuten-Frak-tionen des Magensaftes bei 7 Pentagastrintesten.

Test	<u>basal</u>				<u>stimuliert</u>				
	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	1	2	3	4	5
<u>pH</u>									
P 56	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,4	1,3	1,4	-
P 59	1,8	1,7	1,7	1,8	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3
P 84	7,1	7,4	7,4	7,5	6,3	1,5	1,6	3,8	6,9
P 102	7,0	6,9	7,3	7,2	4,3	1,4	1,5	1,5	1,5
P 127	1,6	1,6	1,6	1,6	1,4	1,3	1,2	1,2	1,2
P 136	1,8	2,0	2,3	2,2	1,6	1,4	1,3	1,4	1,5
P 139	1,7	1,8	1,7	1,7	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4

Säurekonzentration (mval/l)

P 56	31	44	41	42	36	74	85	68	-
P 59	24	30	33	22	57	80	74	90	73
P 84	0	0	0	0	3	77	64	1	0
P 102	0	0	0	0	9	75	76	88	99
P 127	44	40	44	43	83	92	100	110	108
P 136	24	22	17	17	46	77	98	76	71
P 139	28	29	31	41	63	83	82	82	84

Magensaftvolumen (ml)

P 56	11	21	7	18	23	48	37	48	-
P 59	9	28	10	12	28	65	68	50	50
P 84	35	23	26	16	20	21	30	13	19
P 102	7	11	7	5	11	19	17	24	24
P 127	17	20	22	20	27	52	170	73	60
P 136	19	18	18	13	13	23	22	11	15
P 139	30	22	12	25	36	51	65	47	23

Säuremenge (mval/15 min)

P 56	0,34	0,92	0,29	0,76	0,83	3,55	3,15	3,26	-
P 59	0,22	0,84	0,33	0,26	1,60	5,20	5,03	4,50	3,65
P 84	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	1,62	1,92	0,01	0,00
P 102	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	1,43	1,32	2,11	2,20
P 127	0,75	0,80	0,97	0,86	2,24	4,78	17,00	8,03	6,48
P 136	0,46	0,40	0,31	0,12	0,60	1,77	2,16	0,84	1,06
P 139	0,84	0,64	0,37	1,03	2,27	4,23	5,33	3,85	1,93

Tab. 14: Magensaftvolumen und Säuremenge pro 15-Minuten-Frak-tionen des Magensaftes bei 7 Pentagastrintesten.

Die Beurteilung der basalen und der stimulierten Sekretion erfolgte mit Hilfe der basalen (BAO) und der nach Stimulation maximalen Säuremenge (MAO). Die Werte für BAO und MAO wurden aus den Meßergebnissen jedes einzelnen Testes in der beim Insulintest schon angegebenen Weise berechnet.

Tab. 15:

<u>Test-Nr.</u>	<u>BAO (mval/h)</u>	<u>MAO (mval/h)</u>
P 56	2,31	10,29
P 59	1,65	18,38
P 84	0,00	3,61
P 102	0,00	8,40
P 127	3,38	36,29
P 136	1,29	5,83
P 139	2,88	15,68

Der Mittelwert für BAO beträgt: 1,65 mval/h (0 - 3,38)

Der Mittelwert für MAO beträgt: 14,87 mval/h (3,61 - 36,29)

Zur weiteren Auswertung sollen nun die mit dem Pentagastrintest erhaltenen Werte in Beziehung zu denen des Insulintestes dargestellt werden.

Häufig wird bei der vergleichenden Betrachtung von Insulintest und Pentagastrintest ein Vergleich zwischen der jeweiligen maximalen Magensäuresekretion gemacht. Es entsteht dabei der Eindruck, daß durch den gleichen Ausdruck (MAO) gleiche physiologische Vorgänge beschrieben werden. Daß dies nur mit Einschränkungen der Fall ist, soll folgende Abbildung veranschaulichen.

Abbildung 11 zeigt die Sekretionskinetik der in dieser Untersuchung durchgeführten Pentagastrinteste gegenübergestellt derjenigen der positiven Insulinteste.

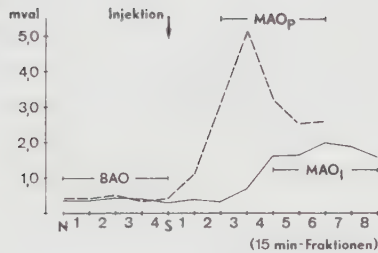


Abb. 11: ----- Pentagastrinteste
————— Insulinteste
—BAO— Zeitraum für die Berechnung von BAO bzw. MAO.

Es kann festgestellt werden:

1. Eine vermehrte Magensäureproduktion setzt bei Pentagastrinstimulation unmittelbar nach der Injektion ein, steigt bis zu einem Gipfel steil an, um dann relativ schnell wieder zu fallen.
2. Bei Insulinstimulation steigt die Magensaftproduktion fröhe-
stens ab der 45-ten Minute nach Injektion an und fällt nach
einem Höchstwert nur sehr langsam wieder ab.

Abgesehen von der absoluten Größe der Säureantwort ist diese also auch in ihrer Charakteristik (Zeitpunkt des Auftretens, zeitlicher Verlauf) von der Art der Stimulation abhängig. Bei der Beschreibung der Säureantwort durch den Maximal Acid Out-
put sowohl beim Insulin- als auch beim Pentagastrintest geht der Unterschied in der Sekretionscharakteristik verloren. Man sollte sich deshalb im klaren sein, daß bei der vergleichenden Betrachtung des MAO unter Pentagastrin- und Insulin-
stimulierung durch das gleiche Maßsystem ($\text{mval/h}_{\text{max}}$) in ihrer Charakteristik verschiedene Säureantworten miteinander verglichen werden.

Die im folgenden in Bezug auf den MAO dargestellten Ergebnisse müssen unter diesem Aspekt gesehen werden. Die basale Säu-

resekretion (BAO) hingegen wurde bei beiden Testmethoden nach der gleichen Vorschrift unter gleichen Bedingungen bestimmt. Bei beiden Kollektiven handelte es sich um Patienten nach qualitativ gleichen Operationen mit gleichem zeitlichen Testabstand. Demnach mußte eine Übereinstimmung des BAO erwartet und als Voraussetzung für die weitere Vergleichbarkeit auch gefordert werden.

Tab. 16: Mittelwerte der basalen Sekretion (BAO) in mval/h.

Pentagastrintest:	1,65 (0 - 3,38)
Insulintest	: 1,29 (0 - 5,04)

Mit obigen Mittelwerten scheint dies gegeben zu sein, besonders, wenn man die großen Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung der basalen Sekretion berücksichtigt (13).

In Tabelle 17 sind die Mittelwerte der postoperativ pentagastringetesteten Patienten den entsprechenden Werten der praeoperativ durchgeführten Pentagastrinteste gegenübergestellt.

Tab. 17:

	<u>BAO</u>	<u>MAO</u>	(n=7)
praeoperativ	6,87	25,12	
postoperativ	1,65	14,07	
Reduktion	76 % (63-100%)	56 % (46-85%)	

Wie aus obiger Zusammenstellung hervorgeht, ist im Vergleich von am gleichen Patientengut vorgenommenen prae- und postoperativen Pentagastrintesten eine Reduktion der basalen Säuresekretion um 76 % und der stimulierten Sekretion um 56 % erfolgt.

Vergleicht man die postoperativ durchgeführten Insulinteste (positive und negative!) mit den entsprechenden praeoperativen Pentagastrintesten, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

Tab. 18:

	BAO	MAO	(n=21)
Pentag. praeoperativ	4,91	32,81	
Insulin postoperativ	1,29	6,24	
Reduktion	73,8 % (32 - 100)	81 % (58 - 100)	

Die Säurereduktion der Basalsekretion beträgt hier 73,8 %. Es besteht also gute Übereinstimmung mit dem entsprechenden Wert bei den pentagastringetesteten Patienten, der 76 % beträgt.

Da diese Werte aus der Säuresekretion vor der Injektion des Sekretionsstimulans errechnet werden, war deren Übereinstimmung eine weitere Voraussetzung und hier auch Bestätigung für die Vergleichbarkeit beider Kollektive.

Die Säurereduktion der maximalen Sekretion beträgt 81 % und ist damit um 25 % höher als die bei den pentagastringetesteten Patienten bestimmte Reduktion. Dabei ist zu beachten, daß der präoperative Bezugswert jeweils mittels des Pentagastrintestes ermittelt wurde.

In Abbildung 12 sind die Werte für die Säurereduktion zusammenfassend dargestellt.

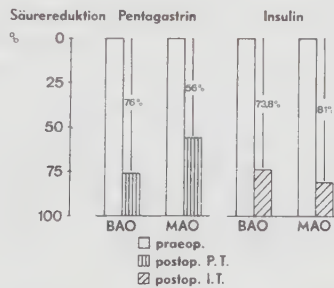


Abb. 12: Vergleichende Darstellung der Säurereduktion beim Pentagastrin/Pentagastrin- und Pentagastrin/Insulintest.

Tab. 19: Säurereduktion der insulinpositiven und insulinnegativen Fälle, bezogen auf den präoperativen Pentagastrintest (in %).

	<u>insulinpositiv</u>	<u>insulinnegativ</u>
BAO (Redukt.)	70,2 % (32 - 100 %)	82,5 % (80,5 - 100 %)
MAO (Redukt.)	71,3 % (58 - 86 %)	97,6 % (95,8 - 100 %)

Beim Vergleich der mit dem Insulintest erhaltenen Sekretionsparameter mit den präoperativen, durch den Pentagastrintest ermittelten Säurewerten unter Berücksichtigung des Testausganges zeigt sich:

1. Die basale Säurereduktion ist im insulinpositiven Fall niedriger als bei Insulinnegativität. Da sich jedoch die Einzelwerte überlappen (siehe angegebene Grenzwerte), ist im Einzelfall mittels der basalen Säurereduktion keine Aussage in dieser Hinsicht möglich.
2. Die Werte der Säurereduktion für die stimulierte Sekretion sind bei insulinnegativem und insulinpositivem Verhalten deutlich voneinander verschieden. Der niedrigste Einzelwert bei Insulinnegativität betrug 95,8 %, der höchste Einzelwert bei Insulinpositivität 86 %.

Es bietet sich deshalb eine Grenze von 90 % als Schwellenwert für die Entscheidung über insulinpositiven oder insulinnegativen Testausgang an. Bei der Entscheidung über das Testergebnis des Insulintestes führen also die drei gemeinsam angewandten Kriterien als auch die Interpretation mittels der Säurereduktion (Schwellenwert 90 %) zum gleichen Ergebnis.

Damit ist außer einer Absicherung und Kontrolle des mit den Kriterien erhaltenen Ergebnisses nicht viel gewonnen. Berücksichtigt man aber die beim Vergleich von Insulin- und Pentagastrintest mit den entsprechenden präoperativen Pentagastrintesten erhaltenen Werte, wonach die Säurereduktion beim Pentagastrintest (postop.) um 25 % niedriger ist als beim Insulintest, so erhält man einen "Korrekturfaktor" von 25 %. Nach Ab-

zug dieses Korrekturfaktors von dem als Schwellenwert beim Insulintest geeignet befundenen Betrag von 90 % für die Säurereduktion, ergibt sich ein neuer Schwellenwert von 65 % für den vergleichenden prae- und postoperativen Pentagastrintest. Demzufolge ist auch mittels der mit Pentagastrintest bestimmten Säurereduktion eine ausreichend genaue Orientierung über den chirurgisch-technischen Vagotomieerfolg möglich.

3. Subjektive Beschwerden der Patienten

Die in der vorliegenden Untersuchung einem Insulintest unterzogenen Patienten wurden in Bezug auf bestehende gastroenterologische Beschwerden ausführlich befragt.

Insgesamt 6 der 21 Patienten klagten über mehr oder minder starke epigastrale Schmerzen. Einer dieser Patienten berichtete zusätzlich über Druckgefühl und Verstopfung, ein anderer über Durchfälle, die aber bei einer Frequenz von 2 - 3 mal pro Tag an 3 - 4 Tagen der Woche subjektiv als kaum belästigend empfunden wurden.

Ordnet man den Patienten mit gutem Befinden und denjenigen mit Beschwerden die entsprechenden Vagotomie-, Röntgen- und Magensaftbefunde zu, so ergeben sich die in Tabelle 20 dargestellten Verhältnisse.

Insgesamt ist festzuhalten:

1. 70 % der getesteten Patienten ging es subjektiv ausgezeichnet. Sechs Patienten klagten über größere Beschwerden.
- 2a. Sowohl insulinnegativ als auch insulinpositiv getestete Patienten haben keine Beschwerden. Das Verhältnis von insulinnegativen zu insulinpositiven Fällen beträgt hier 1 : 2.
- b. Auch bei den Patienten, die über Beschwerden klagen, befindet sich einer mit (eindeutig!) insulinnegativem Testausgang. Das Verhältnis von insulinnegativ zu insulinpositiv beträgt hier aber 1 : 5.
3. Bei den über Beschwerden klagenden Patienten ist das Ver-

Tab. 20:

	<u>gutes Befinden</u>	<u>Beschwerden</u>
Anzahl insgesamt:	15	6
<u>Davon waren:</u>		
insulinpositiv	10	5
insulinnegativ	5	1
trunk. vagotomiert	6	2
sel.gastr. vagot.	9	4
<u>Röntgenbefund:</u>		
Narbe	6 (40 %)	3 (50 %)
Entleerung verzögert oder beschleunigt	4 (27 %)	4 (66 %)
<u>Säureparameter:</u>		
<u>postop. Insulintest</u>		
BAO (mval/h)	1,11 (0 - 5,04)	1,36 (0 - 4,84)
MAO (mval/h)	2,26 (0 - 11,63)	10,90 (0,39 - 31,22)
<u>Säurereduktion</u>		
basal	80,8 %	56,5 %
stimuliert (P/I)	92,1 %	59,9 %

hältnis von trunkulärer zu selektiver Vagotomie wie 1 : 2, bei den beschwerdefreien Patienten 2 : 3.

- Die Säurewerte der stimulierten Sekretion sind bei den beschwerdefreien Patienten niedriger als bei den Patienten mit Beschwerden. Ebenso verhält es sich mit der Säurereduktion bezogen auf den praeoperativ durchgeführten Penta-gastrintest.
- Bei der eine Woche nach dem Test durchgeführten Magenbrei-passage ergab sich in keinem Fall ein Anhalt für ein Rezi-div oder einen frischen ulcerösen oder tumorösen Prozeß. Der Pylorus war in allen Fällen gut durchgängig. Eine Ul-cusnarbe war röntgenologisch bei 40 % der beschwerdefreien Patienten und bei 50 % der Patienten mit Beschwerden vor-

handen. Verzögerte oder beschleunigte Entleerung (bei der MBP) trat bei 66 % der Patienten mit Beschwerden, jedoch nur bei 27 % der beschwerdefreien Patienten auf.

Inzwischen bekam ein Patient 11 Monate nach dem Test und 3 Jahre nach der Operation ein Rezidiv. Das Ergebnis des Insulintestes war positiv gewesen, die Säurewerte betrugen 5,04 mval/h für die basale und 8,86 mval/h für die stimulierte Sekretion. Bezeichnend ist in diesem Fall der hohe Wert für die basale Sekretion des Magens, die sich vor allem auch darin ausdrückt, daß schon der basale pH-Wert zwischen pH 1,7 und 1,5 lag.

Subjektive Beschwerden (Pentagastrinteste)

Zwei der mit Pentagastrin getesteten Patienten gaben gastroenterologische Beschwerden an. Ein Patient klagte über epigastrale Schmerzen, der zweite über charakteristische Dumpingbeschwerden im Sinne eines Frühdumping.

Die entsprechenden Vagotomie-, Röntgen- und Magensaftbefunde zeigt die Tabelle 21.

Tab. 21:

	<u>gutes Befinden</u>	<u>Beschwerden</u>
Anzahl insgesamt:	5	2
<u>Davon waren:</u>		
trunk. vagotomiert	1	-
sel.gastr. vagot.	4	2
<u>Röntgenbefund:</u>		
Narbe	2	2
Entleerung verzögert oder beschleunigt	1	1
<u>Säureparameter:</u>		
BAD (mval/h)	2,03 (1,29- 2,88)	1,69 (0 - 3,38)
MAD (mval/h)	12,54 (5,83-15,68)	19,95 (3,61-36,29)

Es kann festgestellt werden:

1. Die Fallzahl ist zu klein, um eine gültige Aussage machen

zu können.

2. Die "stimulierten" Säurewerte sind bei den beschwerdefreien Patienten niedriger als bei den Patienten mit Beschwerden.
3. Bei der eine Woche nach dem Test durchgeführten Magenbreipassage ergab sich kein Anhalt für einen frischen ulcerösen oder tumorösen Prozeß. Der Pylorus war in allen Fällen gut durchgängig.

4. Blutzucker, Wachstumshormon, Cortisol, Gastrin

a. Blutzucker

Nach der i.v.-Injektion von 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht zeigte sich, wie erwartet, eine ausgeprägte Änderung der Blutzuckerkonzentration. In Abbildung 13 ist dieses Verhalten anhand der Mittelwerte von 12 Testen dargestellt.

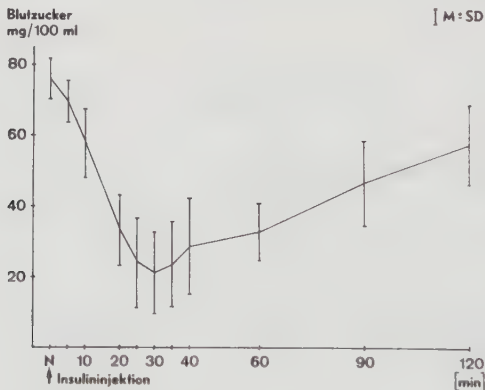


Abb. 13: Verhalten der Blutzuckerkonzentration (mg/100 ml) nach i.v.-Injektion von 0,2 E Altinsulin/kg KG (Mittelwerte $\pm$ SD, n=12)

1. Der Blutzucker begann bei allen durchgeführten Testen spätestens ab der zehnten Minute nach Insulininjektion zu fallen.

2. Der steilste Abfall erfolgte stets zwischen der 10-ten und der 20-ten Minute.
3. Ein Blutzuckerminimum trat bei allen Patienten zwischen 25 und 35 Minuten nach Insulingabe ein.
4. Nach Erreichen dieses Minimums stieg die Blutzuckerkonzentration langsam wieder an und lag 120 Minuten nach Injektion noch um durchschnittlich 18 mg/100 ml unter dem Ausgangswert.

Bei der näheren Betrachtung des niedrigen Blutzuckerbereichs ergab sich:

- a. Jeweils ein Drittel der Patienten erreichte ein Blutzuckerminimum bei 25, 30 und 35 Minuten.

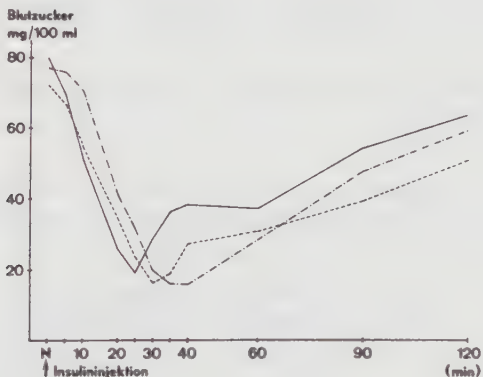


Abb. 14: Blutzuckerverlauf der einzelnen Tests, gruppiert nach dem jeweiligen Zeitpunkt des erreichten Blutzuckerminimums.

Es kann Folgendes festgestellt werden:

1. Der dem 25- und 30-Minuten-Minimum folgende kurzzeitige steile Wiederanstieg ist bei den Fällen, die ihr Minimum um die

35-te Minute erreichen, nicht vorhanden. Das liegt aber wahrscheinlich nur daran, daß zwischen der 40-ten und 60-ten Minute nach Insulingabe keine Blutzuckermessung vorgenommen wurde.

2. Insgesamt gesehen unterscheiden sich die drei Kurven nicht wesentlich voneinander. Das betrifft sowohl die Ausgangswerte wie auch die Steilheit des Blutzuckerabfalls und den erreichten Minimalwert.

Mit anderen Worten heißt das:

Der Zeitpunkt des Blutzuckerminimums wirkt sich nicht entscheidend auf die Charakteristik der Blutzuckerkurve aus. Demnach ist es auch umgekehrt nicht möglich, z.B. ausgehend vom Nüchternwert oder dem Blutzuckerabfall in den ersten 10 Minuten nach Insulingabe eine Vorhersage über den Zeitpunkt und die Größe des Blutzuckerminimums zu machen.

- b. Der durchschnittliche Blutzuckertiefstwert aller Tests betrug 15,4 mg/100 ml.

Bei der Betrachtung der Blutzuckerminima vom Testergebnis her ergaben sich die in Tabelle 22 dargestellten Verhältnisse.

Tab. 22:

Blutzuckerminima

	<u>insulinpositiv</u>	<u>insulinnegativ</u>	
Maximalwerte:	32,0; 34,0	24,0	mg/100 ml
Mittelwerte :	15,5	15,3	mg/100 ml
Minimalwerte:	6,0; 6,0; 7,0	9,0; 11,0	mg/100 ml

Aus Tabelle 22 geht hervor:

1. Die Patienten mit dem höchsten Blutzuckerminimum (32 und 34 mg/100 ml) reagierten insulinpositiv.
Ebenso zeigte sich bei den Patienten mit den niedrigsten gemessenen Blutzuckerwerten (6 und 7 mg/100 ml) insulinpositives Verhalten.
Es darf also im Bereich dieser Werte (GOD-Perid-Methode!)

eine ausreichende vagale Reizung angenommen werden.

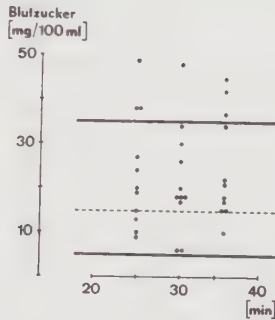


Abb. 15: Verhalten des Blutzuckerspiegels bei allen insulinpositiven Testen 25-35 Minuten nach Insulininjektion

===== Bereich, in dem ausreichende vagale Reizung vorlag
----- 15 mg/100 ml-Grenze

2. Die Blutzuckerminimumwerte der insulinnegativen Fälle liegen zwischen denen der insulinpositiven Fälle. Das bedeutet aber, daß eine genügende vagale Reizung der insulinnegativ reagierenden Fälle zustandegekommen sein muß.
3. Die Hälfte der Patienten unterschritt eine untere Grenze von 15 mg/100 ml, was auch aus dem bei 15,4 mg/100 ml liegenden Mittelwert ersichtlich ist.

Pentagastrinteste

Die Blutzuckerkonzentration blieb bei allen durchgeführten Pentagastrintesten bis auf sehr geringe Schwankungen, die innerhalb der Meßgenauigkeit lagen, konstant und lag bei allen Patienten im Normbereich.

b. Wachstumshormon, Cortisol, Gastrin

Bei 11 der getesteten Patienten wurden zu definierten Zeiten des Testes die Serumwerte von Wachstumshormon, Cortisol und Gastrin bestimmt⁺).

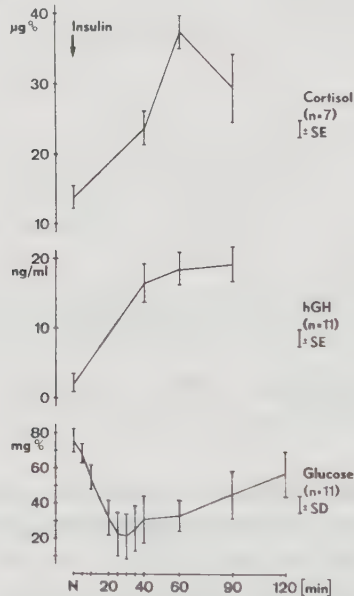


Abb. 16: Verhalten von Cortisol, Wachstumshormon und Glucose im Plasma bei 11 Insulintesten.

In Abbildung 16 sind der Mittelwertskurve der Blutzuckerkonzentrationen von 11 Fällen die entsprechenden Kinetiken von

⁺) Herrn Dr. O.A. Müller und Dr. K. von Werder (II. Medizinische Klinik der Universität München) danke ich für die Durchführung der Cortisol- bzw. hGH-Bestimmungen. Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. W. Londong (II. Medizinische Klinik der Universität München) für die Durchführung der Gastrinbestimmungen und die Beratung bei den entsprechenden Punkten dieser Arbeit.

Wachstumshormon und Cortisol gegenübergestellt.

Bei allen Patienten war ein relevanter Anstieg des Wachstumshormons festzustellen. Bei den 7 Patienten, bei denen auch die Cortisolspiegel gemessen wurden, kam es zu einem adäquaten Anstieg.

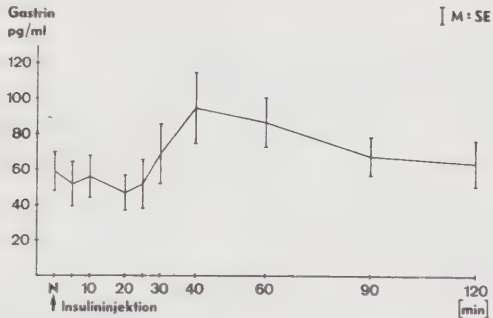


Abb. 17: Mittelwerte des Serumgastrins bei 11 Patienten.

Die basalen Serumgastrinwerte liegen oberhalb des Mittelwertes des Normalkollektivs (41). Nach einem anfänglich leichten Abfall des Serumgastrins zwischen der 20- und 30-ten Minute nach Insulininjektion kommt es zu einem Anstieg, der etwa nach 40 Minuten sein Maximum erreicht hat.

Wie aus Abbildung 18 ersichtlich ist, ist das Ausmaß der Gastrinfreisetzung graduell unterschiedlich. In einem Fall wurde überhaupt keine Gastrinantwort beobachtet. Ein Patient war komplett vagotomiert. Dieser eine Patient zeigte eine ähnliche Gastrinantwort wie die inkomplett vagotomierten, was in der Abbildung am der gestrichelt gezeichneten Linie erkenntlich ist.

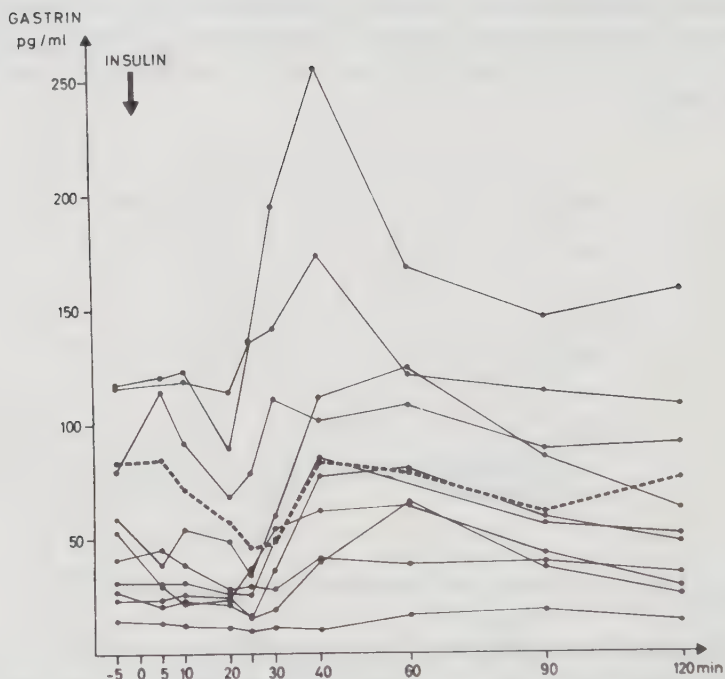


Abb. 18: Einzelkinetiken des Serumgastrins bei 11 Insulintesten. Angegeben sind die Mittelwerte von Dreifachbestimmungen (insulinpositive Patienten ———, insulinnegativer Patient ———).

5. Klinische Beobachtung

a. Insulintest

Im Vordergrund der mittels einfacher klinischer Beobachtung faßbaren vegetativen Regulationsstörungen standen Wärmegefühl, Müdigkeit und Schwitzen. Schwindelgefühl und motorische Erregungszeichen mit tonischem Zittern traten weniger oft auf. Einer von 21 Patienten verlor für die Dauer von 1 1/2 Minuten

das Bewußtsein und war in dieser Zeit nicht erweckbar. Der zeitliche Ablauf der vegetativen Zustandsänderungen stand in enger Beziehung zur gemessenen Änderung des Blutzuckerspiegels.

Tab. 23: Klinische Symptomatik nach 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht i.v. bei 21 Patienten.

<u>Symptomatik</u>	<u>Zeitpunkt des Auftretens der Symptome</u>	
	vor Blutzuckermi- nimum (10-0 Min.)	nach Blutzuckermi- nimum (0-10 Min.)
Wärmegefühl	2	18
Müdigkeit	2	15
Schweißausbruch	-	18
Schwindel	-	4
Zittern	-	2
Bewußtlosigkeit	-	1

Wie die Tabelle 23 zeigt, läßt sich mit Hilfe einfacher klinischer Beobachtung und subjektiven Angaben der Untersuchten aber keine Vorhersage über das Erreichen des individuellen Blutzuckerminimums machen, da die vom Patienten und dem beobachtenden Arzt wahrgenommenen Symptome fast immer erst zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums oder bis zu 10 Minuten danach einsetzen. Die Intensität der klinischen Symptome stand in keiner Beziehung zum jeweiligen Wert des Blutzuckerabfalls oder Blutzuckerminimums.

Bei Messung in 15-Minuten-Intervallen nahm die Pulsfrequenz ab der 30-ten Minute nach Insulininjektion mäßig zu. Der Blutdruck stieg leicht an.

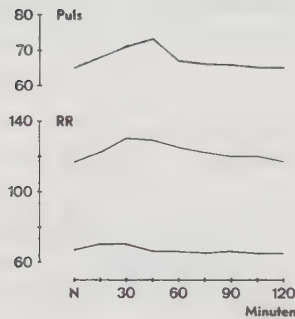


Abb. 19: Änderung von Pulsfrequenz und Blutdruck nach 0,2 E Altinsulin/kg KG i.v. bei 21 Patienten.

b. Pentagastrintest

Keiner der 7 getesteten Patienten hatte während des Testes Beschwerden wie Müdigkeit, Wärmegefühl, Schweißausbruch, Zittern oder Übelkeit.

Die Blutdruckmessung in 15-Minuten-Intervallen ergab keine meßbare Änderung während des ganzen Testes. Ebenso verhielt sich die Pulsfrequenz, abgesehen von einem leichten, kurzdauernden Anstieg beim Anlegen der NaCl-Infusion.

Bei der Insulingruppe konnte anhand der Pulsmessung aus dem EKG eine deutliche Pulsbeschleunigung zum Zeitpunkt des niedrigsten Blutzuckerwertes und kurz davor festgestellt werden, gegenüber einer Pulsverlangsamung bei den Pentagastrin-Patienten (siehe auch Seite 57 und 58).

Es zeigte sich demnach, daß mit Hilfe der klinischen Pulsmessung Pulsfrequenzänderungen nicht in dem Maße erfaßt werden können, wie dies durch fortlaufende Registrierung möglich ist.

6. Kalium, Elektrokardiogramm, Elektroenzephalogramm

a. Kalium

Die Bestimmung des Serumkaliums ergab, wie zu erwarten, deutliche Veränderungen dieses Parameters während des Testes.

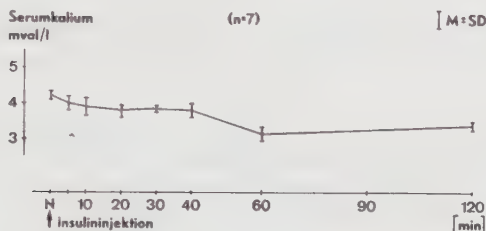


Abb. 20: Verhalten des Serumkaliums nach 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht i.v. bei 7 Patienten.

Bereits 20 Minuten nach Insulininjektion zeigte sich ein signifikanter Abfall ($p < 0,01$). Nach einem zweiten Absinken zwischen 40-ter und 60-ter Minute wurden am Ende des Testes Serumkaliumspiegel gemessen, die zwar unter dem Ausgangswert, aber bereits wieder im Normbereich lagen.

b. Elektrokardiogramm (EKG)

Bei 2 von 21 getesteten Patienten konnten während des Testes EKG-Veränderungen beobachtet werden^{*)}.

Beim Test I 60 traten ab der 30-ten Minute nach Insulininjektion über eine Zeitspanne von etwa 30 Minuten vorwiegend früh-einfallende, supraventrikuläre Extrasystolen, teilweise mit aberrierender Kammerleitung, auf. Außerdem kam es zu ventrikulären Extrasystolen und einer Verlängerung der QT-Zeit.

^{*)} Für die Auswertung der Elektrokardiogramme danke ich Herrn Dr. K. Theisen (I. Medizinische Klinik der Universität München)

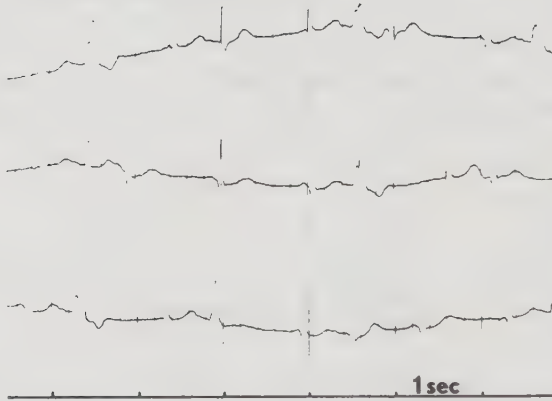


Abb. 21: Test I 60: EKG I 30 Minuten nach Injektion von 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht.

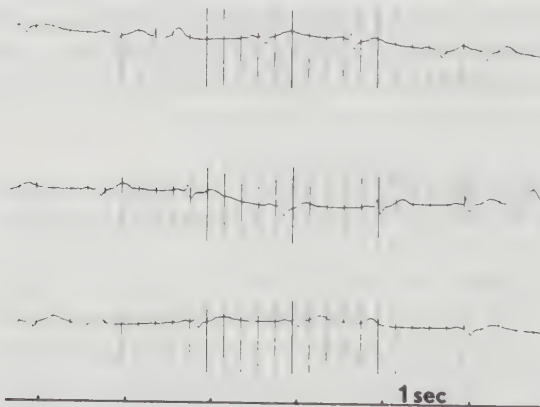


Abb. 22: Test I 65: EKG I 50 Minuten nach Injektion von 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht.

Während des Testes I 65 zeigten sich ab der 50-ten Minute nach Insulininjektion für die Dauer von 20 Minuten supraventrikuläre Extrasystolen mit teilweise aberrierender Kammerleitung. Die QT-Zeit war verlängert.

Pentagastrinteste

Bei keinem der durchgeführten Pentagastrinteste waren Änderungen des Serumkaliums oder EKG-Veränderungen zu beobachten.

c. Elektroenzephalogramm (EEG)

Eine weitere Kontrolle des Testablaufes erfolgte durch das EEG mit Erfassung der Hautwiderstandsänderungen (Elektrodermatogramm), der raschen Augenbewegung (RAB) und der motorischen Aktivitätsänderungen (MV), registriert als langsame Schwankungen und Bewegungsartefakte mit EEG-Verstärkungen ⁺⁾ .

Bei 3 Insulintesten konnten artefaktfreie und saubere Kurvenaufzeichnungen registriert werden. Zum Erfassen der Vigilanzänderungen im zeitlichen Testablauf in 40-Sekunden-Epochen wurde ein Hypnogramm erstellt. Weiter wurden je ein Index für die raschen Augenbewegungen, das Elektrodermatogramm und die Mikro vibration aufgestellt. Pulsfrequenzänderungen wurden mit Hilfe der QRS-Abstände ausgezählt. Zum Vergleich wurden 3 Elektroenzephalogramme des Pentagastringkollektivs herangezogen.

Die EEG-Veränderungen während des Insulin- bzw. Pentagastrintestes sind in den Abbildungen 23 bis 26 mit den entsprechenden Graphiken der Auswertung an je einem Fall der Insulin- und Pentagastringruppe dargestellt.

⁺⁾ Für die Auswertung der Elektroenzephalogramme bin ich Herrn Dr. J. Empt (Nervenklinik der Universität München) zu Dank verpflichtet.

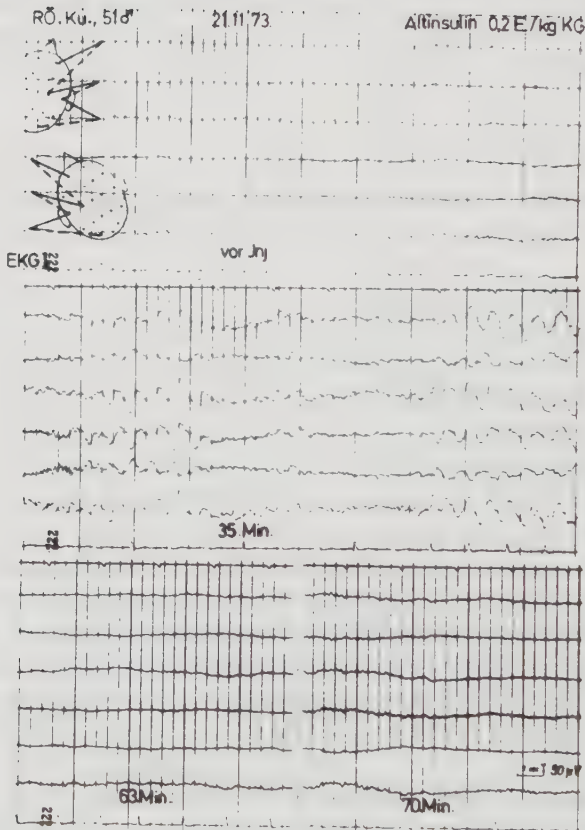


Abb. 23: Oben: Normales Ausgangsverhalten im EEG vor Altinsulininjektion.

Mitte: In der 35. Minute nach Injektion hohe langsame Wellen in bilateralen Serien.

Unten: Von der 63. - 70. Minute Rückkehr zum Ausgangsverhalten.

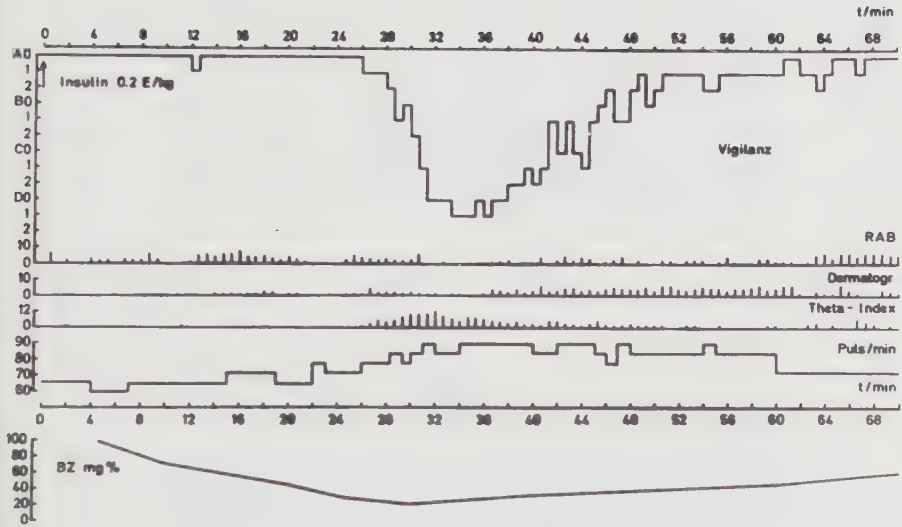
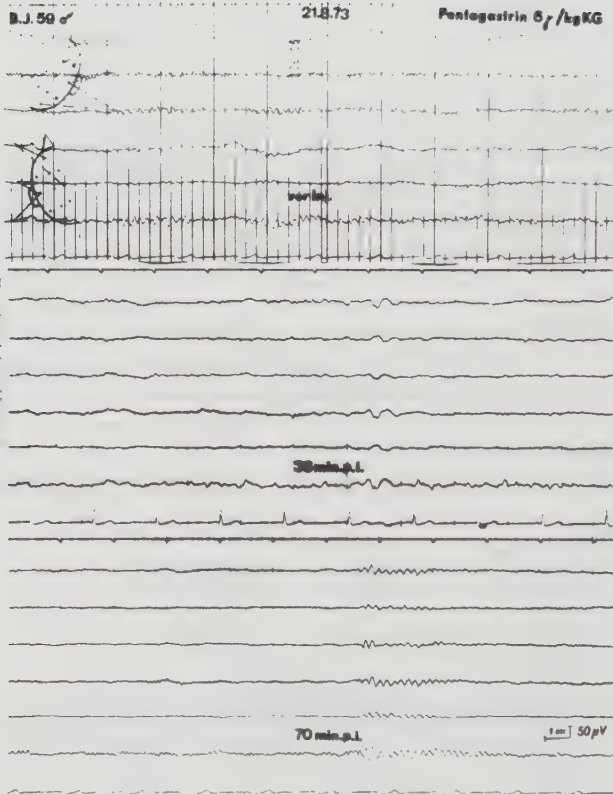


Abb. 24: 26 Minuten nach der Injektion ist eine Vigilanzminderung mit Übergang in mittlere und flüchtige tiefe Schlafstadien und die langsame Rückkehr zum Ausgangsverhalten bis 68 Minuten nach Injektion erkennbar.

Zeitliche Ablaufsfolgen der Indexzahlen von raschen Augenbewegungen (RAB), von Schwankungen des Hautwiderstandes (Dermatogramm) und Auftreten bilateraler Gruppen langsamer Wellen in Zusammenhang mit der Bewußtseinsminderung. Änderungen der Pulsfrequenz (Pulsbeschleunigung bereits vor Eintreten der Vigilanzänderungen) und der Blutzuckerwerte (stärkste Erniedrigung der Blutzuckerwerte bei stärkster Bewußtseinsminderung).



- Abb. 25: Oben : Ausgangsverhalten mit relativ langsamer und unregelmäßiger Hintergrundtätigkeit.
- Mitte: In der 8. - 30. Minute nach Pentagastrininjektion bilaterale, niedrige 3-4/sec Serien verlangsamte, unregelmäßige Hintergrundtätigkeit.
- Unten: In der 70. Minute dominierend niedrige Hintergrundtätigkeit, zeitweilige Reaktivierung von 7-8/sec Serien (langsame Rückkehr zum Ausgangsverhalten).

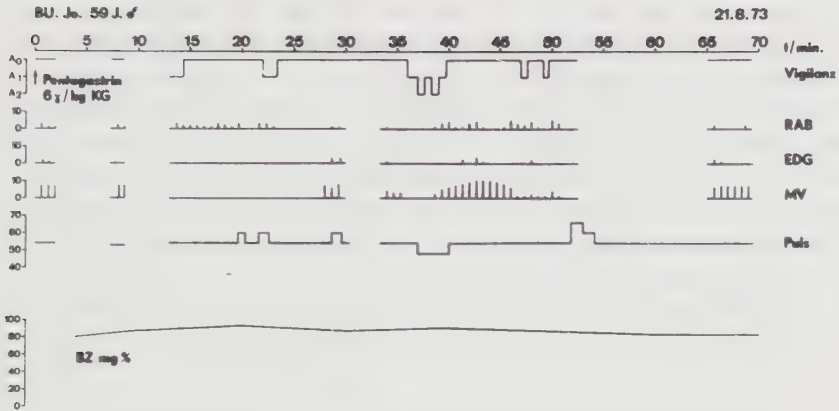


Abb. 26: Zeitliche Ablaufsfolge des EEG, der Indexwerte von raschen Augenbewegungen (RAB), des Hautwiderstandes (EDG), der Körperbewegungen und motorischen Aktivitäten (MV), der Pulsfrequenz und Blutzuckerwerte.

Insulinteste

Eine Vigilanzminderung vor dem niedrigsten Blutzuckerwert zeigte nur der Patient RÖ. K. Bei zwei Patienten verringerte sich der Indexwert der raschen Augenbewegungen (RAB) bei der stärksten Vigilanzminderung und bei dem tiefsten Blutzuckerwert. Eine Pulsbeschleunigung zeigten alle drei Patienten zwischen der 10. und der 30. Minute p.I. jeweils vor dem tiefsten Blutzuckerwert. Im EEG hatten alle 3 Patienten vermehrte langsame Wellen während der Vigilanzminderung. Nur bei dem Patienten RÖ.K. war die stärkste Vigilanzminderung beim tiefsten Blutzuckerwert. Serien langsamer Wellen ließen also nur in diesem Fall auf das erreichte Blutzuckerminimum schließen.

Pentagastrinteste

Alle drei mit Pentagastrin getesteten Patienten zeigten in gleichen Maßen einen geringen Vigilanzwechsel, eine Tendenz zu einer Pulsverlangsamung 10-15 Minuten nach Injektion und zwischenzeitlich geringe Pulserhöhungen, die nicht in direktem Zusammenhang mit einer Vigilanzminderung standen. Auch die Indexwerte für rasche Augenbewegungen (RAB), Elektrodermatogramm (EDG) und Mikrovibration (MV) zeigten keine Zusammenhänge mit der Dauer der Zeit nach Pentagastrininjektion.

D. DISKUSSION

I. Wie zuverlässig ist der Insulintest?

Grundlage bei der Beurteilung des Insulintestes sind die gewonnenen Meßdaten. Ohne hinreichende Genauigkeit dieser Werte ist keine sinnvolle Interpretation möglich. Es ist deshalb unerlässlich, erkennbare Fehlerquellen zu beseitigen und sich über den Fehler, mit dem die gemessenen Werte behaftet sind, zu orientieren. Hierbei sind sowohl durch die Testanordnung und Durchführung bedingte wie auch den Bestimmungsmethoden innewohnende Fehler zu berücksichtigen.

Allgemein methodische Fehler

Die Durchführung des Insulintestes ist zwangsläufig damit verbunden, daß der Patient aus der gewohnten Umgebung in die ihm fremde Atmosphäre eines medizinischen Labors kommt. Der besonders bei der vorliegenden Untersuchung gegebene apparative Aufwand, angefangen von der i.v.-Kanülierung über das Anlegen der EKG- und EEG-Elektroden bis hin zum Schlucken der Magensonde hat einen, zwar von Patient zu Patient verschiedenen, insgesamt aber bei genauer klinischer Betrachtung doch auffälligen Einfluß auf die psychische Verfassung der Testperson. Speziell bei der Untersuchung des sekretionsphysiologischen Verhaltens des Magens ist zu beachten, daß der Patient bereits 20 Stunden nüchtern ist. Außerdem wird der Magen bei Testbeginn völlig entleert und der neugebildete Magensaft umgehend wieder entfernt (Saftaspiration alle 2 - 4 Minuten). Mit einer Beeinflussung des pH-geregelten Sekretionsmechanismus ist deshalb zu rechnen. Außerdem werden, da der Magen während des Testes weitgehend leer ist, die sekretionsphysiologischen Vorgänge, die durch Dehnungsreiz im Gastroduodenalbereich hervorgerufen werden, zumindest stark vermindert. Einflüsse der Tageszeit auf die Sekretion

können zwar nicht verhindert werden, die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Testen ist aber gewährleistet, wenn die Untersuchung immer zur gleichen Zeit (in unserem Fall von 8 - 12 Uhr) durchgeführt wird.

Es ist darauf zu achten, daß Medikamente, die die Magenschleimhaut und Magendrüsen in irgendeiner Weise beeinflussen könnten, in genügendem Zeitabstand vor dem Test abgesetzt werden. Insbesondere ist dem Ziel des Testes entsprechend die Einnahme von Vagolytika auszuschließen. Das gleiche gilt für Medikamente wie z.B. Novaminsulfon, die die Blutzuckerbestimmung beeinflussen können. Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus oder Hyperinsulinismus können nicht nur das Testergebnis beeinflussen, sondern bringen auch erhebliche Gefahren für den Patienten während des Testes mit sich.

Für eine vergleichende Untersuchung ist fernerhin wichtig, daß in der Reaktion auf Insulin ein unterschiedliches Verhalten der beiden Geschlechter besteht. SPENCER und Mitarbeiter (55) zeigten, daß sowohl die Gesamtsäuremenge als auch die Säurekonzentration des Magensaftes nach Insulinstimulierung bei Männern deutlich höher ist als bei Frauen. Um ein vergleichbares Kollektiv in Bezug auf Säureproduktion und Vagotomiekontrolle zu erhalten, wurden deshalb in vorliegender Untersuchung zur Durchführung der Tests nur Männer herangezogen. Für die Vergleichbarkeit ist ferner von Bedeutung, daß die Untersuchung immer von der gleichen Person mit den gleichen Apparaten durchgeführt wird. Dadurch kann die individuelle Streuung für die verschiedenen Messungen möglichst niedrig gehalten werden.

Spezielle methodische Fehler

Voraussetzung für einen verwertbaren Insulintest ist eine ausreichende Hypoglykämie. Über den zu erreichenden Mindestwert gibt es verschiedene Angaben (22). In jedem Fall kommt aber der Bestimmung des Blutzuckerminimums grundlegende Bedeutung zu.

Da mit dem aus kapillärem Blut bestimmten Blutzuckerwert die-

jenige Glukosekonzentration, die die für die vagale Stimulation verantwortlichen Glukorezeptoren im Gehirn erreicht, genauer erfaßt wird als mit venösem Blut, erfolgte die Bestimmung aus Kapillarblut aus dem Ohrläppchen. GILLESPIE, GILLESPIE und KAY (25) fanden allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen arteriellen und venösen Blutzuckerwerten während des Insulintestes.

Um über den tiefsten Blutzuckerwert während des Testes eine verlässliche Aussage machen zu können, ist die Wahl des Zeitpunktes der Blutzuckerbestimmung von ausschlaggebender Bedeutung. Wie auf Seite 43 dargestellt, ist der niedrigste Blutzuckerwert zwischen der 20. und 40. Minute nach Insulininjektion zu erwarten. Ferner stellt in der Praxis ein Intervall von 5 Minuten zwischen den einzelnen Bestimmungen einen Wert dar, der mit hinreichender Genauigkeit eine zeitliche Zuordnung der Blutentnahme zum Testablauf zuläßt. Aus diesen Gründen erfolgte bei der vorliegenden Untersuchung die Blutzuckermessung im "kritischen Bereich" (d.h. beim Blutzuckerminimum) zwischen der 20. und 40. Minute im 5-Minuten-Abstand.

Zur Blutzuckerbestimmung beim Insulintest werden vor allem Glucose-Oxidase-(GOD)-Methoden angewandt (22). Wie S. ADDANKI und Mitarbeiter (1) zeigten, besteht dabei kein Unterschied zwischen der GOD-Perid-Methode (Boehringer), bei der über ein Peroxidase-ABTS-Chromogen-System gemessen wird, und einer die O_2 -Verbrauchskinetik auswertenden GOD-Methode, wie sie beim Beckmann-Glucose-Analyzer benutzt wird. Untersuchungen von J.F. STEVENS (58) sowie von B. MORRISON und Mitarbeitern (44) bescheinigen beim Routinetest des Beckmannanalyzers der GOD-Methode übereinstimmend eine hohe Genauigkeit. Für den Bereich extremer Hypoglykämie (unter 40 mg/100 ml) gilt dies allerdings nur mit Einschränkungen. B. MORRISON beobachtete beim Vergleich mit höheren Blutzuckerwerten bereits bei Werten um 60 mg/100 ml bei der Mehrfachbestimmung einen Anstieg des Variationskoeffizienten. STEVENS führt bei der Bestimmung mit dem Beckmannanalyzer dieses Verhalten auf den geringeren O_2 -Verbrauch bei niedrigen Blut-

zuckerkonzentrationen zurück. Bei eigenen vergleichenden Messungen der GOD-Perid-Methode (Boehringer) mit der Hexokinase-Methode (Boehringer) erbrachte die GOD-Methode jeweils um einen in etwa gleichbleibenden Betrag von 10 mg/100 ml niedrigere Ergebnisse. Nach Untersuchungen der Firma Boehringer/Mannheim (10) beträgt die Korrelation zwischen Hexokinase- und GOD-Perid-Methode $y = 1,03 x - 13,8$. Mit anderen Worten heißt das, daß die GOD-Perid-Methode im Vergleich zur Hexokinase-Methode um etwa 14 mg% niedrigere Werte liefert. Das beruht darauf, daß mit der GOD-Perid-Methode reduzierende Substanzen wie z.B. von den Arzneimitteln Novaminsulfon oder reduzierende Stoffwechselprodukte mit erfaßt werden. Die oben angegebene Korrelation beruht auf Untersuchungen mit Normalblut und Blut mit pathologischen Glukosekonzentrationen, allerdings nicht mit Fällen besonders niedriger Glukosekonzentration, wie sie beim Insulintest auftreten können. Exakte Untersuchungen in diesem Blutzuckerbereich stehen noch aus. Es ist bekannt, daß Harnsäure in pathologischen Konzentrationen die Perid-Methode stört (10). Bei sehr niedriger Glukosekonzentration stören dann natürlich schon die normalen physiologischen Harnsäurekonzentrationen und verfälschen das Ergebnis des Blutzuckerspiegels in hohem Prozentsatz. Ebenso können höhere Konzentrationen von Vitamin C in ähnlicher Weise das Meßergebnis verfälschen. Deshalb sollte für die Bestimmung des Blutzuckers im niedrigen Konzentrationsbereich immer die Hexokinase-Methode angewandt werden. Da zur Blutzuckerbestimmung beim Insulintest vor allem GOD-Methoden angewendet werden, erfolgte aus Gründen der Vergleichbarkeit die Glukosebestimmung mit der GOD-Perid-Methode. Dies geschah insbesondere, um bei der Angabe eines Bereiches für ausreichende vagale Reizung eine Vergleichsmöglichkeit zu besitzen.

Der Magensaft kann in Volumen und Konzentration von verschiedenen Faktoren verändert werden. Einerseits handelt es sich um den Reflux von Speichel, Galle und Pankreassekret, wodurch der Magensaft von Patient zu Patientin verschiedenem Ausmaß neutralisiert und in seinem Volumen vergrößert wird. Dieser fak-

tor wird normalerweise in klinischen Tests vernachlässigt. Der Duodenalreflux, dem quantitativ wohl die größte Bedeutung zukommt, kann durch richtige Lage der Magensonde hinreichend klein gehalten werden. Bei vorliegender Untersuchung wurde deshalb großer Wert auf die richtige Platzierung der Magensonde gelegt. Insbesondere achteten wir darauf, daß sich die Spitze der Sonde im tiefsten Teil des Antrums befand und nicht etwa durch eine Lage im Pylorus den Duodenalreflux begünstigte (s. S. 5). Andererseits ist mit einem Magensaftverlust durch den Pylorus zu rechnen. Dieser Verlust bleibt - von der Sekretmenge im Magen weitgehend unabhängig - praktisch konstant. (47). Das hat zur Folge, daß einerseits die basalen Volumenwerte mit einem größeren Fehler behaftet sein müssen, was durch vergleichende Messungen von FEIFEL (20) bestätigt wurde und andererseits, daß dieser Effekt bei hohen Sekretionswerten kleiner wird und für die wichtigen Werte der (fast immer) relativ hohen stimulierten Sekretion nicht so stark ins Gewicht fällt. Die Gewinnung des Magensaftes im Verlauf des Testes wurde als "vollständig" angesehen, wenn 20 ml bei Testbeginn durch die Magensonde instillierter lauwarmer physiologischer NaCl-Lösung vollständig reaspiert werden konnten.

Die Ermittlung der Säurekonzentration erfolgt durch die Messung von pH-Wert und titrierbarer Azidität, welche wiederum bis zu verschiedenen Endpunkten der Titration durchgeführt werden kann. Schon die Tatsache, daß für die Säurebestimmung beim Insulintest verschiedene Methoden angegeben werden, deutet darauf hin, daß zumindest in der Beurteilung der Wirkung der Säure im Magensekret unterschiedliche Auffassungen bestehen. Durch die pH-Messung erhält man nämlich einen Wert, der Ausdruck ist für die tatsächlich zur Wirkung gelangten H-Ionen (aktuelle Ionenaktivität!), während man bei der Bestimmung durch Titration mit Lauge durch fortlaufende Beseitigung der schon abgespaltenen H-Ionen und Dissoziation der noch gebundenen H-Ionen die potentielle Azidität erfaßt. Da im pH-Wert der Anteil von Schutzfaktoren des Magens - z.B. Magenschleim - stärker berücksich-

sichtigt wird als bei der Titration, ist durch ihn eine "physiologische" Aussage über die Säureverhältnisse im Magen gegeben. Dies findet einen Niederschlag auch darin, daß manche Autoren als Endpunkt der Titration einen pH-Wert von 3,5 angeben (2, 31). In diesem Zusammenhang sei auf die Zwei-Komponenten-Hypothese von HOLLANDER verwiesen (13, 29, 32), wonach der Magensaft eine Mischung einer sauren und basischen Komponente darstellt. Durch den pH-Wert wird die Interaktion beider Komponenten erfaßt, wohingegen die Titration zum Neutralpunkt nur eine Aussage über die Säurekomponente zuläßt. Inwieweit dies aber Bedeutung für die Interpretation des Insulintestes hat, mag dahingestellt bleiben. Bei der vorliegenden Untersuchung und nach Ergebnissen von FEIFEL (24) kann festgestellt werden, daß der Unterschied nach Titration zum Endpunkt pH 3,5 und pH 7,0 regelmäßig je nach der Höhe der jeweiligen Säurekonzentration nur etwa 1 - 4 mval/l betrug und damit bis auf sehr wenige Ausnahmen für den Testausgang nicht entscheidend war. Von Wichtigkeit ist vor allem die Genauigkeit der angegebenen Bestimmungsmethoden. Da der pH-Wert eine logarithmische Einheit ist, ist er aufgrund der Definition im Bereich hoher Säurekonzentration weniger genau. Bei einer titrierbaren Azidität von z.B. 150 mval/l (das entspricht einem pH von 0,82!) beträgt der Fehler bei einer pH-Meter-Genauigkeit von 0,01 pH-Einheiten etwa 3,5 mval/l ($\text{pH } 0,81 = 153,5 \text{ mval/l!}$).

Mit der Mikrotitration erhält man in diesem Konzentrationsbereich eine Genauigkeit von mindestens 0,5 mval/l. Diese größere Genauigkeit der Titration bei sehr hohen Säurekonzentrationen spielt jedoch keine Rolle, da beim postoperativen Insulintest solche Verhältnisse ja nie gegeben sind. Bei den in der Praxis vorkommenden Konzentrationen sind pH- und Titrationmethode hinsichtlich ihrer Genauigkeit gleichwertig und insgesamt ausreichend exakt. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die Säuremessung sowohl pH-metrisch als auch durch Titration durchgeführt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Die für die Auswertung des Insulintestes entscheidenden Para-

meter Blutzucker und Magensäure sind mit einem bestimmten, durch Testanordnung und Meßvorschriften gegebenen Fehler behaftet, der bei sorgfältiger, in oben angegebener Weise gehandhabter Durchführung wohl ausreichend klein gehalten werden kann, sodaß eine zuverlässige Interpretation gewährleistet ist.

II. Was sagt der Insulintest?

Der Insulintest beruht auf der Tatsache, daß eine ausreichende insulininduzierte Hypoglykämie regelmäßig ein Ansteigen der Magensaftsekretion hervorruft, wenn die vagale Innervation des Magens intakt ist; dieser Anstieg in der Magensaftproduktion aber ausbleibt, wenn der Nervus vagus vollständig durchtrennt wird (30). Dieses Verhalten bildet die Grundlage bei der Anwendung des Insulintestes als postoperative Vagotomiekontrolle. Steigt nach der Insulininjektion die Säuresekretion des Magens an, so spricht man von insulinpositivem Verhalten, das wiederum durch eine nicht vollständige Vagotomie bedingt ist. Erfolgt keine Säureantwort des Magens, so liegt insulinnegatives Verhalten vor, was einer kompletten Vagotomie entspricht. Der Insulintest ist also so konzipiert, daß durch ihn eine Aussage gemacht werden kann, ob eine Vagotomie komplett oder inkomplett ausgeführt wurde. Um die entsprechenden Folgerungen aus den Meßdaten ziehen zu können, müssen zwei wesentliche Voraussetzungen gegeben sein:

1. Dem Konzept des Testes entsprechend muß gewährleistet sein, daß eine ausreichende vagale Reizung vorliegt. Die hierfür notwendige Blutzuckersenkung ist seit der Einführung des Testes umstritten. In jüngster Zeit wird die "optimale" Blutzuckerkonzentration (nach GOD-Methoden!) beim Insulintest in einem Bereich zwischen 15 und 35 mg/100 ml gesehen (6). Wie auf Seite 44 dargestellt, unterschritten alle in vorliegender Untersuchung getesteten Patienten einen Blutzuckerwert von 35 mg/100 ml. Der Insulintest steht und fällt mit der Zuverlässigkeit der Aussage über die vagale Stimulation.

Deshalb wurde in dieser Arbeit diesem Gesichtspunkt besonderes Augenmerk gewidmet. Da die vagale Erregung beim Insulintest Ausdruck einer durch die insulininduzierte Hypoglykämie hervorgerufenen Alarmreaktion des Organismus ist, wurde in vorliegender Untersuchung versucht, das Vorhandensein einer solchen Situation nicht nur mittels der Blutzuckerbestimmung, sondern auch durch die "Stresshormone" Cortisol und hGH zu dokumentieren. Die entsprechenden Werte waren, wie auf Seite 46 gezeigt, bei jedem Test so, daß eine physiologische Reaktion des Organismus im Sinne einer Stressreaktion gegeben war. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache und der erreichten Blutzuckerminima erscheint es deshalb gerechtfertigt, bei allen Tests dieser Studie eine ausreichende vagale Reizung anzunehmen. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen von BARON, der zeigte, daß eine Insulindosierung von 0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht i.v., wie sie auch in vorliegender Untersuchung verwendet wurde, die "optimale" Insulindosierung darstellt (5).

2. Die zweite entscheidende Voraussetzung für die Beurteilung der Meßergebnisse sind brauchbare Interpretationskriterien. Seit der Einführung des Insulintestes durch HOLLANDER (1946) gibt es eine Vielzahl von Vorschriften verschiedener Autoren. Unterschiedliche Meinungen bestehen auch darüber, ob ein einziges Kriterium oder mehrere Kriterien angewandt werden sollen. In der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb acht der bekanntesten Kriterien zur Interpretation der Meßergebnisse benutzt. Wie auf Seite 27 dargestellt, zeigte sich anhand der Sekretionskinetiken, daß sich nach der vorgenommenen Einteilung insulinpositive und insulinnegative Fälle in ihrer Säureantwort signifikant unterscheiden. Es konnte also eine Entscheidung über insulinpositive und insulinnegative Fälle und damit inkomplette oder komplette Vagotomie getroffen werden. Allerdings erwiesen sich von acht angewendeten Kriterien nur drei für diese Aussage geeignet. Jedes der drei für "gut" befundenen Kriterien bedient sich eines ande-

ren Parameters für die Säureantwort. Alle drei Kriterien brachten praktisch identische Ergebnisse. Daraus ist ersichtlich, daß durch geeignete Wahl der Maßzahl für den jeweiligen Parameter praktisch der gleiche Umschlagspunkt für "insulinnegativ" in "insulinpositiv" erreicht werden kann. Die gemeinsame Anwendung von "guten" Kriterien kann daher im Prinzip keine Verbesserung der Zuverlässigkeit der Aussage bedeuten, wohl aber können dadurch, wie die Ergebnisse der eigenen Untersuchung zeigen (jeweils ein Grenzfall bei jedem Kriterium!), systemimmanente Fehlerquellen (z.B. unterschiedlicher Anteil von Schleim beim Magensaft mit verschieden starker Auswirkung bei den einzelnen Kriterien) ausgeschaltet werden, wenn man Kriterien wählt, die in verschiedenem Milieu optimal arbeiten und mehrere Faktoren, die die Säureantwort des Magens charakterisieren (z.B. aktuelle und potentielle Säurekonzentration) berücksichtigen. Unter dem Aspekt von eventuellen Grenzfällen ist es deshalb empfehlenswert, die in vorliegender Untersuchung für brauchbar gefundenen Kriterien gemeinsam anzuwenden. Hierdurch erhält man eine in hohem Maße verlässliche Aussage über den "chirurgisch-technischen" Verlauf der Vagotomie, d.h., es kann entschieden werden, ob die Vagotomie komplett oder inkomplett war. Der seit einigen Jahren von BANK, MARKS und LOUW (4) und anderen Autoren (8, 24) vorgeschlagene Weg, multiple criteria zur Testinterpretation zu verwenden, ist aus dieser Überlegung heraus zu verstehen. Die Qualität der Aussage steigt allerdings nur dann mit der Anzahl der verwendeten Interpretationskriterien, wenn die einzelnen Kriterien in ihrer "Grundqualität" für die Testinterpretation geeignet sind. Wie sich anhand dieser Arbeit herausstellte, erfüllten fünf von acht geprüften Kriterien diese Anforderungen nicht. Das lag entweder an der Wahl eines ungeeigneten Parameters (Volumen; s.S. 21) oder bei den meisten Kriterien daran, daß schon signifikante Anstiege der Säuresekretion nicht erfaßt wurden, d.h. die Kriterien zu unempfindlich waren.

Keiner der oben zitierten Autoren geht auf die "Qualität" der einzelnen Kriterien ein. Von den fünf von BANK, MARKS und LOUW für die gemeinsame Anwendung vorgeschlagenen und von anderen Verfassern übernommenen Kriterien genügen aber 3 Kriterien gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung (entsprechend den Kriterien V, VII und VIII) dieser Forderung nicht. Außerdem wird weder angegeben, nach welchem der einzelnen Kriterien eine insulinpositive Reaktion festgestellt wurde und wieviele Fälle nach jedem einzelnen Kriterium positiv waren, noch wird überprüft, inwieweit die z.B. nach 3 Kriterien positiven Fälle mit den nach 2 Kriterien insulinpositiven Fällen übereinstimmen. Es ist also möglich, daß ein nach 2 (geeigneten) Kriterien positiver Fall bei der Klassifizierung nach 3 anderen (ungeeigneten) Kriterien als insulinnegativ eingestuft wird und umgekehrt. Von einer Verschärfung und Erhärtung des Testergebnisses kann unter solchen Voraussetzungen keine Rede sein. Es stellt sich die Frage, warum solche Kriterien überhaupt aufgestellt werden. Tatsache ist, daß mit den für ungeeignet befundenen Kriterien weniger Fälle insulinpositiv eingestuft werden und damit der Chirurg mehr Patienten komplett "vagotomiert" hat. Praktisch würde das bedeuten, daß das "chirurgisch-technische" Vagotomieergebnis "manipuliert" und aus einem schlechten Chirurgen via Interpretationskriterium ein guter Chirurg wird. Diese Verhältnisse finden aber eine Erklärung, wenn man den durch den Insulintest festgestellten "Vagotomieerfolg" mit dem klinischen Bild vergleicht. Wie die eigenen Ergebnisse und die Angaben anderer Autoren (50) zeigen, ist mit einer chirurgisch inkompletten Vagotomie nicht unbedingt ein "klinisch" schlechter Befund verknüpft. Deshalb ist es verständlich, daß im Hinblick auf den prognostischen Wert des Testes je nach dem quantitativen Ausfall des Testes eine Unterteilung in adäquate und inadäquate Vagotomie vorgenommen wurde (3). Dadurch wird mehr die praktische Bedeutung des Testes betont.

Damit stellt sich die Frage nach dem Ziel der organerhaltenden Chirurgie des Ulcus duodeni. Soll eine komplette oder eine adäquate Vagotomie angestrebt werden? Das primäre Anliegen ist wohl entsprechend der Pathogenese des Ulcus die Erzielung einer ausreichenden Säurereduktion. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, wird eine Säurereduktion aber nicht nur beim insulinnegativen, sondern auch bei insulinpositivem Testausgang erzielt. Die Säurereduktion gegenüber präoperativen Werten betrug im insulinpositiven Fall im Mittel immerhin noch 70,2 % für die basale und 71,3 % für die stimulierte Sekretion. Diese Werte finden ihre Bestätigung durch entsprechende Angaben im Schrifttum (37). Man kann also bei inkompletter Vagotomie nicht von vornherein von einer mißlungenen Operation reden. Dafür spricht auch, daß 10 von 15 inkomplett vagotomierten Patienten keinerlei gastroenterologische Beschwerden hatten und auf Befragen gutes bis ausgezeichnetes Allgemeinbefinden angaben. Bei der vergleichenden Betrachtung von Beschwerden und Säurereduktion ohne Berücksichtigung der Frage komplette oder inkomplette Vagotomie ergab sich bei den beschwerdefreien Patienten eine basale Säurereduktion von 80,8 % und eine Reduktion der stimulierten Sekretion um 92,1 %. Die entsprechenden Werte für die über Beschwerden klagenden Patienten lagen bei 56,5 % und 59,5 %. Für den Patienten ist es also weniger wichtig, ob die Vagotomie komplett war oder nicht. Die entscheidende Rolle spielt die Säurereduktion. Deshalb ist besonders darauf zu achten, daß bei hohen präoperativen Säurewerten "möglichst gut" vagotomiert wird (34). Die durch den Insulintest gegenüber anderen Magensekretionstesten gegebene Möglichkeit der Entscheidung über komplette oder inkomplette Vagotomie hat demnach für den Patienten nur geringe praktische Bedeutung, zumal eine negative Säureantwort beim Insulintest durchaus nicht in jedem Falle Rezidivfreiheit bedeutet (41). Dem stehen die Gefahren, die durch den Test hervorgerufen werden können, gegenüber.

III. Wie gefährlich ist der Insulintest?

Im Schrifttum finden die subjektiven und objektiven Nebenwirkungen des Insulintestes beim Patienten keinen entsprechenden Niederschlag (22). Die Mehrzahl der Autoren beschränkt sich auf allgemeine Hinweise über Vorsichtsmaßnahmen, ohne detaillierte Angabe von Sicherheitsvorkehrungen. Wie gefährlich der Insulintest aber für den Patienten werden kann, zeigen die in der Literatur bekanntgewordenen Todesfälle (14, 47). Diese Gefährlichkeit beruht im wesentlichen auf der Steigerung der Membranpermeabilität und der Senkung des Blutzuckers durch Insulin. In ihrer direkten bzw. indirekten Auswirkung auf den Herzmuskel verstärken sich diese Mechanismen. Der Einfluß des Insulins auf die Zellpermeabilität bewirkt bei unwesentlicher Verminderung des gesamtaustauschbaren Kaliums eine Verschiebung des Kaliumgleichgewichtes. Die resultierende Hypokaliämie bewirkt eine Erhöhung des Ruhepotentials und damit schnellere Depolarisation, d.h., das Myokard wird für Arrhythmien anfälliger, wobei eine rasche Senkung der Serumkaliumkonzentration, wie sie beim Insulintest gegeben ist, sich besonders stark auswirkt (43); zum anderen führt die erzeugte Hypoglykämie sowohl zu vagaler als auch sympathischer Stimulation. Dazu kommt eine hormonelle Gegenregulation über Corticotropin releasing factor, ACTH und als Folge eine Erhöhung der Nebennierenaktivität mit Freisetzung von Katecholaminen und Corticosteroiden, unter anderen auch Aldosteronausschüttung (59). Inwieweit die kontinuierliche Insulininfusion, wie sie von DEMAND (15) bei sekretionsphysiologischen Untersuchungen angewendet wird, geringere oder "angemessenere" Gegenregulationsvorgänge bewirkt als die Einmalinjektion, ist nicht geklärt. Wie die Ergebnisse auf den Seiten 46 und 51 zeigen, kam es bei den Testen dieser Arbeit sowohl zu einem Anstieg von Cortisol als auch zu einer beträchtlichen Hypoglykämie und Hypokaliämie. Der beobachtete "zweite" Kaliumabfall könnte als Folge einer durch erhöhte Nebennierenaktivität hervorgerufenen Aldosteron-

ausschüttung gedeutet werden. Zwei Patienten zeigten neben einer für die Hypokaliämie typischen QT-Verlängerung ausgeprägte Herzrhythmusstörungen wie früheinfallende supraventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Extrasystolen, auf deren potentielle Gefährlichkeit schon von READ und DOHERTY (46) hingewiesen worden ist. Daß bei der vorliegenden Untersuchung relativ wenig EKG-Veränderungen im Vergleich zu READ-DOHERTY-Studie beobachtet wurden, liegt wahrscheinlich daran, daß hier eine sorgfältige Vorselektion getroffen wurde.

Wegen der Abhängigkeit des Zentralnervensystems von ausreichender Glukoseversorgung stellt eine Hypoglykämie grundsätzlich auch eine Beeinträchtigung zentralnervöser Vorgänge dar. Im Patientenkollektiv von KRONBORG (39) trat bei 2 % der Untersuchten Bewußtlosigkeit auf. Auch bei der vorliegenden Untersuchung wurde einer von 21 Patienten bewußtlos. Das Ziel der Überwachung des Patienten mittels elektroenzephalographischer Methoden und damit auch das Erkennen einer Gefährdung vor dem Auftreten klinischer Symptome konnte nicht realisiert werden. Bei der Auswertung der EEG's zeigte sich jedoch in einem Fall eine schwerwiegende Vigilanzänderung, die zweifelsohne als Ausdruck tiefgreifender zerebraler Stoffwechseländerungen anzusehen ist.

Die potentiell gefährlichen Auswirkungen des Insulintestes auf zerebrale und kardiale Funktionen werden besonders deutlich, wenn man die einem Pentagastrintest unterzogenen Patienten zum Vergleich heranzieht. Diese zeigten, wie im Ergebnisteil schon dargestellt, keine signifikante Änderung der Indexwerte der verschiedenen Parameter der EEG-Auswertung, sowie keine relevante Veränderung der Herz-Kreislauf-Funktion, was durch Mitteilungen aus dem Schrifttum bestätigt wird (26).

Durch die normale klinische Überwachung läßt sich eine mögliche Gefährdung des Patienten durch den Insulintest weder in ihrem Ausmaß noch in ihrem zeitlichen Auftreten ausreichend erfassen (s.S. 49). Deshalb stellt sich die Frage, ob das Mehr an Information, das durch diesen Test möglich ist, dem

Risiko des Testes adäquat ist bzw. ob Alternativen zum Insulintest möglich sind.

IV. Welche Alternativen gibt es zum Insulintest?

Für den Chirurgen bietet der Insulintest eine Kontrolle der technischen Durchführung der Vagotomie (siehe Seite 67). Für den Patienten hat die durch den Insulintest mögliche Entscheidung über komplette oder inkomplette Vagotomie aber nur insofern Bedeutung, als die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei insulinnegativem Testausgang gering, bei insulinpositivem Testergebnis relativ hoch ist (18, 40). Das Beispiel des einzigen Patienten mit Ulcus-Rezidiv unter 15 insulinpositiven Testen weist aber darauf hin, daß eine Vorhersage für den Einzelfall praktisch schlecht möglich ist. Wie BELL (9) zeigen konnte, ist die Rezidivquote eines Kollektivs nicht nur abhängig vom Testausgang, sondern auch von der Säurereduktion des postoperativ durchgeführten A.H.R.-Testes bezogen auf den entsprechenden präoperativen Test. Nach BELL stehen Säurereduktion beim A.H.R.-Test, Insulintestergebnis und Rezidivquote in folgendem, in Tabelle 24 dargestellten Zusammenhang:

Tab. 24:

<u>Vagotomieergebnis</u>	<u>Insulintest- ergebnis</u>	<u>A.H.R.- Reduktion</u>	<u>Rezidivquote</u>
komplett	negativ	74 %	0 %
inkomplett	spät-positiv	60 %	7 %
	früh-positiv	41 %	36 %

Bei inkompletter Vagotomie unterscheidet BELL Fälle mit früh-positiver Insulinantwort (innerhalb der ersten Stunde nach Insulininjektion) und spät-positiver Insulinantwort.

Es besteht also einerseits eine Korrelation zwischen insulinnegativem bzw. definiertem insulinpositivem Testausgang und der Rezidivquote, was auch durch Untersuchungen von BANK (4) und GILLESPIE (24) bestätigt wird. Andererseits stehen auch die Werte der Säurereduktion beim A.H.R.-Test in Beziehung zum "Insulintestergebnis" und damit auch zur Rezidivwahrscheinlichkeit. Somit liegt der Schluß nahe, daß die für den Patienten wichtige Frage der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs auch mittels der Säurereduktion im A.H.R.-Test hinreichend genau geklärt werden kann. Dafür sprechen auch die eigenen Ergebnisse, wonach auftretende oder sistierende Beschwerden nach Vagotomie in engem Zusammenhang mit der erzielten Säurereduktion stehen (siehe Seite 40). Da man auch mit dem Pentagastrintest in der heute gebräuchlichen Dosierung von 6 μ /kg Körpergewicht eine nahezu maximale, dosisbezogene und reproduzierbare Stimulation erreicht (28), bietet sich auch der Pentagastrintest für diese Fragestellung an, wobei zu beachten ist, daß die Stimulation nach Vagotomie zwar geringer wird, auf die Dosis bezogen jedoch wieder maximal und reproduzierbar ist (47, 36). Der Pentagastrintest besitzt zudem den Vorteil, daß er ungefährlich für den Patienten ist.

Die Ergebnisse der durchgeführten Pentagastrinteste ergaben eine Reduktion der stimulierten Sekretion von durchschnittlich 56 %. Dies entspricht den Angaben anderer Autoren (37, 38). Die bei Verwendung des insulininduzierten MAO berechnete Säurereduktion betrug 81 % und lag somit um 25 % über dem mit dem Pentagastrintest ermittelten Wert. Da jedoch Parallelität zwischen den MAO-Werten von Insulin- und Pentagastrintest besteht (33), erscheinen beide für die Angabe einer Säurereduktion geeignet. Der Pentagastrintest stellt deshalb bei entsprechender Modifikation für die Prognostik von Rezidiven eine echte Alternative zum Insulintest dar. Nach den eigenen Ergebnissen und entsprechend der BELL'schen Studie bedeutet eine Säurereduktion beim Pentagastrintest von weniger als 40 % eine hohe Gefährdung des Patienten bezüglich eines Rezidivs. Eine Reduk-

tion von 65 % als Schwellenwert gestattet dem Chirurgen eine gute annähernde Orientierung über die technische Durchführung der Vagotomie (s.S. 39). Für das Testkonzept der Säurereduktion spricht auch folgendes: Einer der insulintesteten Patienten (I 72) bekam 11 Monate nach dem Test ein Rezidiv. Das Ergebnis des Insulintestes war positiv (nach BELL frühpositiv), die postoperativen Säurewerte hoch, die Säurereduktion entsprechend niedrig; der basale pH-Wert lag deutlich unter 2,0. Demnach stellt ein niedriger Wert für die Säurereduktion, aber auch ein niedriger basaler pH-Wert, eine besondere Rezidivgefahr für den Patienten dar. Es ist deshalb empfehlenswert, die Kombination von Säurereduktion und basaler pH-Messung für die Rezidivvorhersage zu benutzen. Die Verlässlichkeit dürfte hierbei der durch den Insulintest in dieser Hinsicht möglichen Aussage gleichkommen.

Eine andere Alternative zur Beurteilung des Vagotomieerfolges ohne Kontraindikation für den Patienten bieten SÄUBERLI und Mitarbeiter mit der vergleichenden prae- und postoperativen Serumgastrinprofilbestimmung nach normierter Testmahlzeit an (50). Eine quantitative Aussage über den "Vagotomieeffekt", wie sie mit der Angabe der Säurereduktion gegeben ist, ist aber nach diesem Verfahren schlecht möglich. Genauere und verfeinerte Untersuchungen stehen jedoch noch aus. Prinzipiell ist die Säurebestimmung der Gastrinbestimmung aber dadurch überlegen, daß der klinische Vagotomieerfolg entscheidend von den Säurewerten abhängt, die durch den Pentagastrintest direkt erfaßt werden. Bei der Gastrinbestimmung wird dagegen eine Größe bewertet, die höchstens indirekt eine Aussage bezüglich der Säureverhältnisse des Magens zuläßt.

Die bei der vorliegenden Untersuchung durchgeführte Gastrinbestimmung beim Insulintest ergab, wie in Abbildung 18 auf Seite 48 dargestellt, im Einzelfall keine zusätzlichen Informationen, wie inzwischen auch von STADIL und REHFELD (56) sowie JAFFE et al. (35) bei vagotomierten Patienten gezeigt werden konnte. Dieses Sekretionsverhalten des Serumgastrins nach Insulinhy-po-

glykämie von Vagotomierten unterscheidet sich nicht von dem von Normalpersonen (23, 57) und Patienten mit Ulcus duodeni (27, 57).

Wägt man die Aussagefähigkeit des Insulintestes, seine Gefährlichkeit für den Patienten und die mögliche Alternative in Form des prae- und postoperativ durchgeführten Pentagastrintests gegeneinander ab, so stellt sich die Frage nach der Indikation für den Insulintest.

V. Wann ist der Insulintest indiziert?

In der Beurteilung der Rezidivwahrscheinlichkeit nach Vagotomie ist nach obigen Überlegungen der vergleichende Pentagastrintest dem Insulintest gleichwertig. In Anbetracht der relativen Gefährlichkeit des Insulintestes ist der Pentagastrintest für diese Fragestellung vorzuziehen. Der Insulintest wird nur dort infrage kommen, wo eine in hohem Maße verlässliche Aussage über die komplette oder inkomplette Vagotomie von Bedeutung ist. Als Erfolgskontrolle für den Operateur hatte er deshalb in der Vergangenheit bis heute seinen Platz. Bei Anwendung geeigneter Interpretationskriterien (bezeichnenderweise erwies sich das von HOLLANDER angegebene Kriterium als sehr gut brauchbar) stellte der Insulintest eine gute indirekte Hilfe für die Weiterentwicklung der Vagotomietechnik dar. Ob der Insulintest hierfür nach der Einführung von intraoperativen Prüfverfahren für die Vollständigkeit der Vagotomie wie der intragastralen pH-Kontrolle und vor allem der Elektrostimulation mit Magendruckmessung nach BURGE (12) noch angewendet werden soll, ist fraglich, insbesondere, da bei Anwendung ungeeigneter Interpretationskriterien dieser Zweck verfehlt wird. Es verbleibt somit eine "zwingende" Indikation für den Insulintest nur in Fällen, bei denen postoperativ eine Vagotomiekontrolle nötig erscheint. Hierher gehören vor allem ungeklärte dyspeptische Beschwerden nach Vagotomie. Um eine "vagale" Ursache auszuschließen, empfiehlt sich die Durchführung eines Insulintestes. Wie

Mitteilungen aus dem Schrifttum zeigen, kann ein negativer Insulintest im weiteren Verlauf nämlich durchaus positiv werden (8, 11). Regeneration und Neubildung von Nervenelementen werden in diesem Zusammenhang diskutiert (45). Das Alter der insulinpositiv getesteten Patienten der vorliegenden Untersuchung betrug durchschnittlich 35 Jahre, das der insulinnegativen Fälle 46 Jahre. Geht man davon aus, daß die Regenerationsfähigkeit mit steigendem Alter abnimmt, so wäre dieser Befund mit einer angenommenen Nervenregeneration durchaus vereinbar.

Als eine weitere Indikation zum Test sei die wissenschaftliche Fragestellung genannt. Ein Beispiel ist bei aufgetretenem Rezidiv nach Vagotomie die Klärung der Frage, ob das Rezidiv trotz kompletter Vagotomie austrat. Das in diesem Zusammenhang auch interessierende Verhalten des Serumgastrins und der Magenentleerung war mit ein Grund für entsprechende Untersuchungen bei der vorliegenden (vor einem evtl. Rezidiv durchgeführten) Arbeit. Wie die Ergebnisse auf Seite 47 und Seite 40 zeigen, ergab sich in dieser Hinsicht kein Hinweis für die z.B. mögliche Entstehung eines Magenulcus. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Insulintest nur bei ungeklärten dyspeptischen Beschwerden nach Vagotomie und bei der wissenschaftlichen Fragestellung angewendet werden sollte. Allerdings gehen die Meinungen hierüber auseinander. Eine umfassende Literaturübersicht zu dem gesamten Fragenkomplex des Insulintestes geben READ und HALL (48).

VI. Wie ist der Insulintest durchzuführen?

Bei der Durchführung des Insulintestes müssen verschiedene Punkte berücksichtigt werden. Besondere Bedeutung kommt dabei der Reduzierung von Fehlerquellen, der Wahl geeigneter Interpretationskriterien und der Gefährlichkeit des Testes entsprechender Sicherheitsvorkehrungen zu. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung bietet sich folgendes Vorgehen bei der Durchführung des Insulintestes an:

1. Indikation:

Ungeklärte dyspeptische Beschwerden nach Vagotomie;
wissenschaftliche Fragestellung.

2. Kontraindikationen:

Alter über 50 Jahre;
Herzinsuffizienz, Koronarsklerose; Arrhythmie; Hypo- und
Hypertonie, Epilepsie, Asthma, Diabetes mellitus.

3. Sicherheitsvorkehrungen:

Einverständnis des Patienten;
ärztliche Überwachung;
Anlage eines venösen Zugangs;
Bereitstellung von Glukoselösung;
Nachweis von Normalwerten bei Serumkalium, Blutzucker und
EKG.

4. Insulindosis:

0,2 E Altinsulin/kg Körpergewicht i.v. nach der letzten Basalfraktion.

5. Technische Durchführung:

Röntgenkontrolle der Sondenlage;
manuelle Saftaspiration 4 x 15 min. basal, 8 x 15 min. p.I.
Blutzuckerabnahme: 0, 20, 25, 30, 35, 40 und 120 min. p.I.

6. Bestimmungen:

- a. Magensaftvolumen, pH, Gesamtaazidität durch Titration mit
n/10 NaOH bis pH 7,0.
- b. Blutzucker mit der Hexokinase-Methode (Boehringer).

7. Interpretationskriterien:

Blutzuckersollbereich zwischen 45 und 15 mg/100 ml;

a. $MAC > BAC + 20 \text{ mval/l}$ bzw.

$MAC > 10 \text{ mval/l}$ falls $BAC = 0$ (nach HOLLANDER)

b. $MAO > BAD + 1 \text{ in mval/h}$ (nach BACHRACH 1962)

c. $pH < 2,0$ (stim.) (nach STEMPIEN 1968)

VII. Problematik und Fehlerquellen der Aussage dieser Studie

Die bei der vorliegenden Untersuchung getroffenen Aussagen wurden, soweit es möglich war, statistisch erhärtet (Student-t-Test). In Anbetracht der relativ kleinen Fallzahl konnte in manchen Punkten nur eine gewisse Tendenz aufgezeigt werden. Zum einen ist bekannt, daß die Bereitschaft zum Test bei Patienten, die keinerlei Beschwerden haben - und diese stellen ja die Mehrheit des Vagotomiertengutes dar - nicht sehr groß ist. Dies könnte auch eine Erklärung für den hohen Prozentsatz von inkompletten Vagotomien bei dieser Studie sein. Zum anderen war gerade bei der vorliegenden, sehr aufwendigen Untersuchung, über deren Umfang die Patienten ausführlich aufgeklärt wurden, die Zahl von einverstandenen Patienten nochmals vermindert. Das mit den Mitteilungen aus der Literatur nicht übereinstimmende Ergebnis bezüglich des Vagotomieerfolges nach trunkulärer und selektiv gastraler Vagotomie (siehe Seite 30) beruht neben der kleinen Fallzahl sicher auch auf der Tatsache, daß die getesteten Patienten nicht von ein- und demselben, sondern von verschiedenen Operateuren mit unterschiedlicher Vagotomieerfahrung operiert wurden. Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um keine Langzeitstudie handelt, kann zur Frage der Rezidive keine endgültige Aussage gemacht werden. Die stimulierte Sekretion wurde nur über 2 Stunden verfolgt. Über aus dem weiteren Sekretionsverlauf sich eventuell ergebende Möglichkeiten der Testinterpretation konnte nichts gesagt werden. Ein abschließendes Urteil muß selbstverständlich umfangreicheren Studien vorbehalten bleiben. Trotzdem erscheint es dem Verfasser auch wegen zahlreicher Übereinstimmungen von Ergebnissen mit entsprechenden Literaturangaben wahrscheinlich, daß sich an den prinzipiellen Aussagen dieser Arbeit nicht viel ändern wird. Es sollen deshalb die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung noch einmal zusammenfassend dargestellt werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird über Insulinteste an vagotomierten Patienten, die wegen eines chronisch rezidivierenden Ulcus duodeni operiert worden waren, berichtet. In Beantwortung der zu Beginn gestellten Fragen läßt sich feststellen:

Durch die verwendete Insulindosis war eine ausreichende vagale Reizung gewährleistet. Die in ihrem zeitlichen Auftreten nicht vorherbestimmbaren Blutzuckerminima bewegten sich in einem Bereich zwischen 6 und 34 mg/100 ml, gemessen mit der GOD-Perid-Methode. Die Gefährlichkeit des Testes wurde anhand der Ergebnisse von EKG, EEG und der Bestimmung von Serumkalium, Wachstumshormon, Cortisol und Blutzucker aufgezeigt. Von acht geprüften Interpretationskriterien erwiesen sich nur die Kriterien nach HOLLANDER (1948), BACHRACH (1962) und STEMPIEN (1968) als geeignet. Als Routinetest wird der Insulintest abgelehnt und als Alternative der vergleichende Pentagastrintest angeboten, auf dessen praktische Brauchbarkeit und Ungefährlichkeit die durchgeführten Pentagastrinteste hinweisen. Der Anwendungsbereich für den Insulintest wurde auf die Klärung klinisch und radiologisch nicht faßbarer dyspeptischer Beschwerden nach Vagotomie und die wissenschaftliche Fragestellung eingeschränkt. Ein die Problematik der Interpretation und die Gefährlichkeit des Testes berücksichtigender Vorschlag zur einheitlichen Durchführung des Testes wird angegeben.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDANKI, S.;
W.K. WOLF;
P. GOLDING
True Glucose Analysis by SMA 12/30.
1972 Technicon International Symposium, New York June 12-14th
2. BACHRACH, W.H.
Laboratory criteria for the completeness of vagotomy.
Amer.J.Dig.Dis. 7 (1962) 1071
3. BACHRACH, W.H.;
L.B. BACHRACH
Reevaluation of the Hollander test.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 140 (1967) 915
4. BANK, S.;
I.N. MARKS;
J.H. LOUW
Histamine- and insulinstimulated gastric acid secretion after selective and truncal vagotomy.
Gut 8 (1967) 36
5. BARON, J.H.
Dose response relationships of insulin hypoglycemia and gastric acid in man.
Gut 11 (1970) 826
6. BARON, J.H.;
D.J. COWLEY;
L.V. GUTIERREZ;
F.J. IWEZE;
I. SPENCER;
I. TINKER
Dose response of gastric acid to insulin in patients with duodenal ulcer.
Gastroenterologia 62 (1972) 203
7. BARRE, J.C. 1a;
C. de CESPEDES
Rôle du système nerveux central dans l'hypersecretion gastrique consécutive à l'administration d'insuline.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 106 (1931) 1249
8. BAUER, H.;
F. HOLLE
Effect of SPV on Gastric Secretion as Determined by Insulin Test in Man (A Check of 100 Unselected Cases of SPV with Pyloroplasty).
in: HOLLE, F.; S. ANDERSSON
Vagotomy.
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1974, p. 142

19. EMPT, J.;
J. KUGLER
Persönliche Mitteilung 1974
20. FEIFEL, G.;
W. LORENZ;
A. HEIMANN;
I. WÖRSCHING
Bestimmung der basalen und maximal
stimulierten Magensaftsekretion:
Kritische Untersuchung zur Durch-
führung, Auswertung und Beurtei-
lung von Magensekretionstesten.
Klin.Wschr. 50 (1972) 413
21. FEIFEL, G.
Unveröffentlichte Ergebnisse
22. FEIFEL, G.;
P. FALKENBERG;
B. KEMKES;
E. GEIER
Die Problematik des Insulin-Tests
als postoperative Vagotomiekontrol-
le.
Münchn.Med.Wschr. 19 (1974) 995
23. FEURLE, G.;
R. ARNOLD;
M. EYDT;
K. FUCHS;
H. KETTERER;
W. CREUTZFELDT
Unterschiedlicher Anstieg des Se-
rum-Gastrins während Insulin-Hypo-
glykämie mit und ohne gleichzeiti-
ger Aspiration des Magensaftes.
Dt.Med.Wschr. 98 (1973) 1879
24. GILLESPIE, G.;
I.E. GILLESPIE;
A.W. KAY
An analysis of the insulintest
after vagotomy using single and
multiple criteria.
Gut 9 (1968) 470
25. GILLESPIE, G.;
J.B. ELDER;
I.S. SMITH;
F. KENNEDY;
I.E. GILLESPIE;
A.W. KAY;
E.H.G. CAMPBELL
Analysis of basal acid secretion
and its relation to the insulin
response in normal and duodenal
ulcer subjects.
Gastroenterology 62 (1972) 903
26. HALTER, F.;
H.U. FUNK
Schweiz.Med.Wschr. 31 (1968) 1149
27. HANSKY, J.;
C. SOVENY;
M.G. KORMAN
Role of the vagus in insulin-media-
ted gastrin release.
Gastroenterology 63 (1972) 387
28. HELWING, E.;
H. HEYMANN;
R. WENZEL
Die Grundlagen der Magensaftanalyse
und ihre Bedeutung für die Ulcus-
chirurgie.
Med.Welt 22 (1971) 1957

29. HOLLANDER, F. Studies in gastric secretion. Variations in chloride content of gastric juice and their significance. J.Biol.Chem. 97 (1932) 585
30. HOLLANDER, F. The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer. Gastroenterology 7 (1946) 607
31. HOLLANDER, F. Laboratory procedures in the study of vagotomy. Gastroenterology 11 (1948) 419
32. HOLLANDER, F. Gastric secretion of electrolyts. Fed.Proc. 11 (1952) 706
33. HOLLE, F. Ergebn.Chir. 1 (1970)
34. HOLLE, F. Individualisierende chirurgische Behandlung des Gastroduodenalulcus: in: DEMLING, L. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme 1973, Bd. 1
35. JAFFE, B.M.;
B.G. CLENDINNEN;
R.J. CLARKE;
J.A. WILLIAMS Effect of selective and proximal gastric vagotomy on serum gastrin. Gastroenterology 66 (1974) 944
36. JEPSON, K.;
J. LARI;
D. JOHNSTON Studies of gastric secretion in vagotomized men. Brit.J.Surg. 55 (1968) 388
37. KOCH, H.;
S. RICHTER;
H.D. BECKER Insulin- oder Pentagastrintest? Med.Welt 25 (1974) 788
38. KRAGELUND, E.;
E. AMDRUP;
H.E. JENSEN Ann.Surg. 176 (1972) 649
39. KRONBORG, O. Methods and results of repeated insulin tests in patients with duodenal ulcer. Scand.J.Gastroent. 5 (1970) 577

40. KRONBORG, O. The value of the insulintest in predicting recurrence after vagotomy and drainage for duodenal ulcer. Scand.J.Gastroent. 6 (1971) 471
41. KRØNBORG, O. A follow-up of patients operated upon for recurrence after vagotomy and drainage for duodenal ulcer. Scand.J.Gastroent. 8 (1973) 123
42. LONDONG, W.;
G. KLEWAR;
V. LONDONG;
M.M. FORELL Automatisierbare Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Gastrin.
Vortr.II.Kongr.Ges.f.Gastroenterologie in Bayern (1974)
43. LOSSE, H.;
H. PORTHEINE Ursache, Erkennung und Behandlung der Störungen des Kaliumhaushaltes. Anaesthesist 8 (1959) 301
44. MORRISON, B.;
C.J. SCOTLAND;
A. FLECK The determination of plasma glucose in a diabetic clinic.
Clin.Chim.Acta 39 (1972) 301
45. MURRAY, J.G. Vagal Nerve Regeneration.
in: Postgraduate Gastroenterology. London: Baillière, Tindall & Cassell 1966, p. 233
46. PAVLOV, I.P. The Work of the Digestive Glands. 2nd. Edition.
London: Griffen 1910
47. READ, R.C.;
I.F. DOHERTY Cardiovascular effects of induced insulin hypoglycemia in man during the Hollander test.
Amer.J.Surg. 119 (1970) 155
48. READ, R.C.;
H.W. HALL Objective Assessment of gastric function after vagotomy.
Current Probl.Surg. July (1974) 1

49. REHFELD, J.F.;
F. STADIL;
B. RUBIN
Production and evaluation of anti-
bodies for the radioimmunoassay
of gastrin.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 30 (1972)
221
50. SÄUBERLI, H.;
F. LARGIADER;
P. DEYHLE;
W. VETTER;
H.I. NÜESCH;
S. JENNY;
R. AMMAN
Serumgastrinanalyse zur Beurteilung
des Vagotomieerfolgs.
Langenbeck's Arch.Chir.Suppl.Chir.
Forum 1974 S. 77
51. SCRIBA, P.C.;
A.C. GERB;
F. KLUGE;
N. BOSS;
O.A. MÜLLER
Eine fluorimetrische Serum-Cortisol-
Bestimmung.
Zschr.Anal.Chem. 252 (1970) 284
52. SCHLIACK, V.;
H. GUTSCHEIN
in: 2.Internat.Donau-Symposium Über
Diabetes mellitus.
Wien: Wien.Med.Akad. 1971, 471
53. SCHMIDT, F.H.
Klin.Wschr. 39 (1961) 1244
54. SEIDEL, W.;
K. REICHEL;
G. FEIFEL;
W. LORENZ
Chronisches Duodenalulcus.
in: Heberer, G.; G. Hegemann
Indikation zur Operation.
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1974
55. SPENCER, I.;
G.P. BURNS;
F.C.Y. CHENG;
A.G. COX;
R.B. WELBOURN
Differences between males and fema-
les in the Hollander insulin test.
Gut 10 (1969) 307
56. STADIL, F.;
I.F. REHFELDT
Gastrin Response to Insulin after
Selective, Highly selective and
Truncal Vagotomy.
Gastroenterology 66 (1974) 7

57. STADIL, F.;
I.F. REHFELDT
Effect of Insulin Injection on Serum Gastrin Concentrations in Duodenal Ulcer Patients and Normal Subjects.
Scand.J.Gastroent. 9 (1974) 143
58. STEVENS, J.F.
Determination of glucose by an automatic analyzer.
Clin.Chim.Acta 32 (1971) 199
59. STRUCK, E.
Persönliche Mitteilung 1974.
60. WERDER, K.v.
Zur Physiologie und Pathophysiologie der Wachstumshormon- und Prolactinsekretion des Menschen.
München: Habilitationsschrift (in Vorbereitung)

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- I. FEIFEL, G.; B. KEMKES; E. GEIER
Klinische Untersuchungen zur Problematik und Gefährdung
beim Insulintest.
Langenbecks Arch.Suppl.Chir.Forum (1974) 107
- II. FEIFEL, G.; P. FALKENBERG; B. KEMKES; E. GEIER
Die Problematik des Insulintests als postoperative Vago-
tomiekontrolle.
Münchn.Med.Wschr. 19 (1974) 995
- III. LONDONG, W.; E. GEIER; G. FEIFEL; M.M. FORELL
Hypoglykämieinduzierte Gastrinfreisetzung nach Vagotomie.
29.Tagg.Dt.Ges.Verdaunungs- u. Stoffwechselkrankheiten
Würzburg 1974

Dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München,
Herrn Professor Dr. G. Heberer, bin ich für die Arbeitsmöglich-
keit an seiner Klinik zu Dank verpflichtet.

Besonders herzlich danke ich Herrn Priv.Doiz.Dr. G. Feifel,
meinem verehrten Doktorvater, für die Überlassung des Themas
sowie die Anleitung und stete Hilfsbereitschaft bei der Fertig-
stellung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 19. Februar 1948 wurde ich als das einzige Kind des Bankdirektors Alfons Geier und seiner Ehefrau Therese, geb. Zwicklbauer, in Passau geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule Passau-Altstadt und anschließend das Adalbert-Stifter-Gymnasium in Passau, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte. Nach meiner Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich im Sommersemester 1969 in München das Studium der Zahnmedizin. Hier legte ich im Wintersemester 1969/1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnmediziner ab. Seit dem Sommersemester 1971 betreibe ich ein Doppelstudium Medizin/Zahnmedizin. Im gleichen Semester absolvierte ich den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung. Den zweiten Teil legte ich nach weiterer Anrechnung der betriebenen Zahnmedizinistudien im Wintersemester 1971/1972 ab. Im Sommer 1975 beendete ich das medizinische Studium mit dem Staatsexamen.

